Die Hydantoinbehandlung der Epilepsie

---

von

Dietrich Raschke

aus Beuthen O/S

1965

1966 № 16

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Aus der Klinik für Neurologie der
Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. F. Flügel.

Die Hydantoinbehandlung der Epilepsie.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Dietrich Raschke
aus Beuthen O/S

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg.

Dekan: Professor Dr. med. Dr. med. dent. G. Steinhardt
Referent: Professor Dr. med. F. Flügel
Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 1965

Die Hydantoinbehandlung der Epilepsie

Inhaltsübersicht

Einleitung
Chemie
Wirkungsunterschied zwischen Hydantoin und Barbitursäure
Wirkungsmechanismus
Intoxikationserscheinungen
Schicksal im Organismus
Indikation
Kontraindikation
Dosierung
Behandlungsergebnisse
Die Hydantoinmedikation bei anderen Erkrankungen
Die Hydantoinpräparate
Zusammenfassung
Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535727_0018

Einleitung:

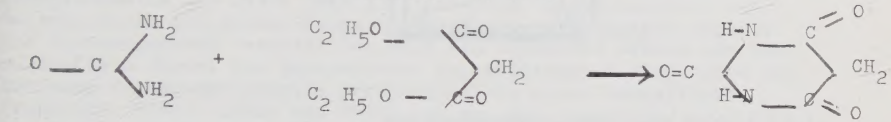
So vielgestaltig die Krankheit Epilepsie ist, so zahlreich die pathophysiologischen zum Anfall führenden Vorgänge sind, so manigfaltig ist der Versuch, eine wirksame Therapie zu betreiben. "Obwohl man sich in der Epilepsiebehandlung fast ausschliesslich nach der pharmakologischen Seite wendet, muss erkannt werden, dass es nicht gelungen ist, einen unter allen Umständen brauchbaren Wirkstoff zu finden. Es sind die pathogenetischen Zusammenhänge der einzelnen Erkrankungen so zahlreich, dass es nie gelingen wird, diese schädlichen Einflüsse mit einer einzigen Tabletten- oder Spritzenform zu überwinden." (KIHN)
Trotzdem sind in den letzten dreissig Jahren bedeutende Fortschritte in der Epilepsietherapie erzielt worden.
Zwei Faktoren sind es, denen wir diese Fortschritte verdanken:
1. die Einführung und Verbreitung der Elektroencephalographie, die eine genaue Erforschung und Differenzierung der verschiedenen Anfallstypen ermöglicht (Grand mal, fokale Epilepsie, psychomotorische Attacken und Petit mal)
und
2. der Ausarbeitung neuer, stärker wirksamer Medikamente.
Nur ein kleiner Teil der Epileptiker kann vorerst einer kausalen (z.B. neurochirurgischen) Behandlung zugeführt werden. Die medikamentöse - symptomatische - Epilepsiebehandlung nimmt heute noch unter allen therapeutischen Massnahmen die bedeutendste Stellung ein. Hier sind es die Hydantoine, die neben den Oxazolidinen und den Succinimiden die Domäne der Epilepsiebehandlung bilden.
Trotz des Einwands H. von DITFURTHs, dass der Anfall doch nur ein natürlicher Kompensationsversuch des epileptischen Organismus sei, garantieren noch immer die krampfstillenden Medikamente die erfolgreichste Therapie des Grand wie des Petit mal.
Man verwendet auch heute noch in der Epilepsiebehandlung neben den modernen Präparaten mit Erfolg Barbiturate, Bromabkömmlinge, Harnstoffverbindungen, Aminophenazon, Calcium, Belladonna und verwandte Mittel, Borax und verwandte Substanzen, Magnesium Sulfuricum und Paraldehyd.
Während Brom bei einer grossen schlafmachenden und sedativen Komponente keine allzugrosse krampfstillende Wirkung von langer Dauer besitzt, ist der Einfluss des Luminals auf die Krampfneigung grösser und gleichmässiger. Jedoch ist die toxische Wirkung relativ gross und durch Überdosierung, oft als Folge eines Dauereinflusses, werden Wesensänderungen des Kranken vorgrtäuscht. K.H. STAUDER bezeichnet in seiner Monographie "Konstitution und Wesensänderung der Epileptiker" das fortgesetzte Verabreichen von Luminal an bestimmte Gruppen von Epileptikern als ärztlichen Kunstfehler. KIHN sagt, dass heutzutage der Arzt schon einen Kunstfehler begeht, wenn er höhere Luminalgaben bei der Epilepsie ohne weitere Zusätze verabreicht.
Bei der Anwendung des Prominals bei zuvor mit Luminal behandelten Kranken zeigte es sich, dass eine bessere Verträglichkeit zu verzeichnen war, dass die Gereiztheit verschwand und dass die Spanne zwischen antiepileptischer und hypnotischer Wirkung hier grösser ist als beim

Luminal. Aber auch das Prominal kann bei dauernder Verabreichung nicht ausreichend befriedigen. KIHN weist darauf hin, dass eine grosse Verbesserung der Wirkung solcher Mittel durch Gebrauch des Borax erzielt wird. "Weniger durch unmittelbare Beeinflussung des Anfallgeschehens als durch mittelbare Änderung der Verträglichkeit dieser Arzneien und durch Steigerung der krampfstillenden Kraft, nicht zuletzt aber durch diencephale Eingriffe auf das Stoffwechselgeschehen."
Die Behandlung der Epilepsie mit Medikamenten kann nicht zu einer Heilung im medizinischen Sinne führen. Sie kann nur das augenfälligste Symptom, das Anfallgeschehen, beeinflussen, die Schwere des Anfalls mildern, die Anfallsfrquenz herabsetzen oder das Auftreten der Anfälle verhindern.
Jedes Anfallgeschehen, das mit Konvulsionen einhergeht, wird durch Gefässpasmen, besonders der Kapillaren im Gehirn, eingeleitet, die den Anfall z.T. auch überdauern können. (SCHOLZ und DRESZER)
Die damit verbundene längedauernde Ischämie führt zur Ganglienzelldegeneration. Jeder Anfall setzt also einen bleibenden Schaden im Gehirn, der noch durch die Hirnkontusion beim Hinfallen gefördert und vergrössert wird.
Darüber hinaus bahnt jeder Anfall den Weg für nachfolgende Anfälle. Die Summation der Ganglienzellausfälle führt früher oder später zur Ausbildung der epileptischen Demenz.
Als Ziel der Therapie ist die Herbeiführung von Anfallsfreiheit anzustreben. Dieses Ziel muss mit allen brauchbaren Mitteln aktiv verfolgt werden.
Wichtig ist die Wahl des geeigneten Medikamentes; sie ist zunächst abhängig von der vorliegenden Anfallsform.
Bei Petit mal-Formen vom "Absence-Typ" mit 3/sec spikes and waves-Entladungen wird heute in erster Linie ein Präparat aus der Oxazolidinreihe (z.B. 3,5,5-Trimethyloxazolidin-2,4-dion) empfohlen, dagegen bei Petit mal-Formen vom "Myoklonustyp", Succinimide.
Für die besonders schlecht beeinflussbaren sogenannten temporalen oder psychomotorischen Epilepsien haben die Farbenfabriken Bayer AG Leverkusen das Butansultamderivat "Ospolot" (N-(4'-Sulfamylphenyl)-butansultam-(1-4) entwickelt. Wie aus der zahlreichen Literatur hervorgeht hat sich Ospolot bei hervorragender Wirksamkeit und weitgehendster Nebenwirkungsfreiheit darüber hinaus auch bei anderen Anfallstypen, insbesondere Grand mal und zur Einsparung anderer, meist sehr toxischer Antikonvulsiva bewährt.
Durch Barbiturate und Hydantoine werden vorzugsweise die Grand mal-Formen beeinflusst.
Die Untersuchungen von MERRITT und PUTNAM über die Erregbarkeit der Hirnrinde bei Katzen führte 1938 zur Einführung des Diphenylhydantoins, eine Verbindung, die BILZ 1907 entdeckte, in die Therapie der Epilepsie 1939, auf dem III. Intern. Neurol. Kongress in Kopenhagen berichteten beide Verfasser über ihre Ergebnisse. Es stellte sich heraus, dass bei Behandlung mit Diphenylhydantoin die Häufigkeit der Anfälle abnahm. Insbesondere wurde festgestellt, dass Patienten mit psychischen Anfällen am ehesten auf eine Behandlung mit Diphenylhydantoin ansprechen, erst dann folgen die Kranken mit grossen Anfällen. Der Vorteil des

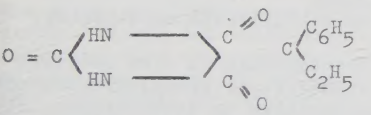
Diphenylhydantoins läge in der krampfhemmenden Wirkung unter Ausschluss einer sedativen Wirkung.
In seiner referierenden Besprechung über das Diphenylhydantoin stellt SCHÄFFER fest, dass das neue Mittel ohne Zweifes wirksam gegen die Epilepsie ist, aber auch toxischer als Luminal sei. Es sollte daher nur bei Luminalresistenten Fällen angewendet werden.

Chemie: .

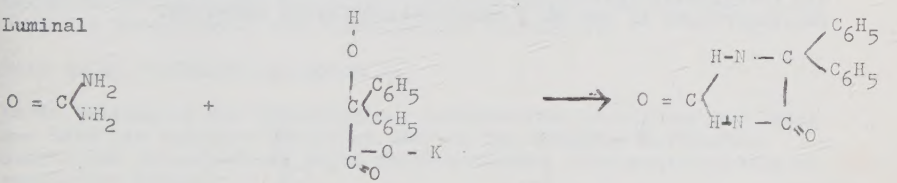
Hydantoine nennt man die Derivate des Glykolyl-Harnstoffs.
Auch die Barbitursäuren sind Harnstoffderivate.



Harnstoff + Malonylsäureester = Barbitursäure



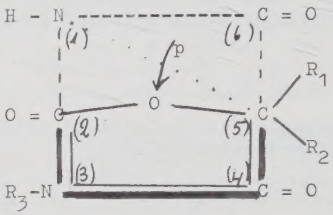
Luminal



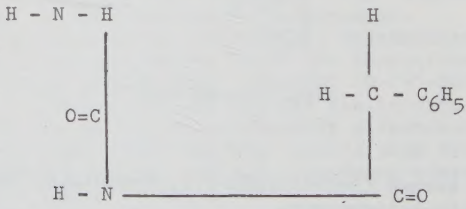
Harnstoff + Benzilsaures Kali = Diphenylhydantoin

Zwischen beiden Kernen (Barbitursäure u. Hydantoin) bestehen deutliche molekulare Strukturbeziehungen.
Auch die Oxazolidin - 2-, 4-Dionverbindungen, die in der modernen Epilepsiebehendlung eine wichtige Rolle spielen, haben Strukturähnlichkeit mit Barbitursäure und Hydantoin.

Folgendes Schema vergleicht bildlich die Verwandtschaft des Barbitursäure-, Hydantoin- und Oxazolidinringes. (Aus GOODMAN, TOMAN u. SWINYARD, Arch. int. Pharmacodyn. 78, 144 1949)



Dicke linie: Gemeinsame Grundstruktur
Gestrichelte Linie: Barbiturate
Punktierte Linie: Hydantoine
Dünne Linie: Oxazolidine
1 - 6 : Nummern des heterozyklischen Ringes
R_1 _ R_3 : Radikale, die durch Phenyl- oder Alkylreste substituiert werden.
Alle diese Ringe werden nach ZIEHEN wahrscheinlich in vivo geöffnet und es entsteht vielleicht sogar eine einheitliche krampfverhindernde Substanz. Hierbei handelt es sich möglicherweise um Verbindungen, die dem Phenylacethylharnstoff ähnlich sind, der durch Öffnung des Barbitursäureringes an der mi p bezeichneten Stelle entsteht.



Phenylacethylharnstoff

Diphenylhydantoin ist ein weisses, wasserlösliches Pulver.
Seine wässrige Lösung ist alkalisch.

Wirkungsunterschied zwischen Hydantoin und Barbitursäure:

Wirkungsmechanismus - Wirksamkeit

Antiepileptische Mittel lassen sich auf ihre Wirksamkeit nach verschiedenen Methoden testen:

Nach MERRITT und PUTNAM:

Durch Bestimmung der Fähigkeit der untersuchten Verbindung die Krampfschwelle der Katze beim Elektroschock heraufzusetzen. Zur Reizung wurde ein Wechselstrom von 80 H mit rechteckigem Verlauf der Spannungskurve benutzt, der sich als wirksamer erwies als der sinusoidale Strom. Die Erregbarkeit der motorischen Rinde wird mit Erhöhung der Krampfschwelle durch Hydantoin nicht beeinflusst. (WILLIAMS, SAVOY, LENOX und GIBBS, J. am. med. Ass. 114, 1oo2 1940) Die Rindenerregbarkeit wird an der Einzelzuckung geprüft, die Chronyxiewerte bleiben konstant, die Rheobase kann sogar verkürzt werden. Die Hydantoine üben also keine erregungsdämpfende Wirkung auf die Hirnrinde aus, im Gegensatz zu den anderen Antiepileptika, die nicht nur Hirnstammnarkotika sind, sondern auch auf die Rinde wirken. Hierin sei vielleicht eine ihrer Schädlichkeiten begründet, zumindest aber eine entbehrliche Wirkung. STÄHLI fasst diese Ergebnisse so zusammen, dass die Hydantoine die "am Krampf beteiligten Hirnapparate, von denen die motorische Hirnrinde auszunehmen ist", zu dämpfen vermögen. Nach WILLIAMS wird also nur die Bereitschaft zu Krämpfen herabgesetzt, das nicht bekannte Zentrum beeinflusst, nicht aber die Erregbarkeit des Nervensystems vermindert.

Nach TOMAN, SWINYARD und GOODMAN:

Durch Bestimmung der Fähigkeit der untersuchten Verbindung bei Ratte und Maus die tonische Extension während des Krampfes aufzuheben.
Schutz der Versuchstiere gegen durch subcutane Cardiazol-Injektionen ausgelöste Krämpfe.
Prüfung des Schwellenwertes für unterschwellige präkonvulsive EEG-Veränderungen.
Einfluss der Medikamente auf die Reizschwelle für Elektrokrampf beim Menschen u.a.
Diese Methoden reichen nach ZIEHEN jedoch nicht aus, um den Wert eines Antiepileptikums zu bemessen. Es kann die Wirkung beim Menschen gänzlich anders sein als beim Tier, sie sei selbst bei den verschiedenen Laboratoriumstieren unterschiedlich. Ja soga bei einunddemselben Tier oder einer Tierart kann die Wirkung ja nach Wassergehalt, Jahreszeit, Tageszeit und Temperatur verschieden sein. Auch erhalte man bei Prüfung ein und desselben Medikamentes je nach der gewählten Methode verschiedene Werte für die Schwelle, bei der es zum Krampf oder zu neurologischen Störungen kommt. Auch die Toxizität der einzelnen antiepileptischen Verbindungen sei bei Mensch und Tier verschieden.

Bei der Prüfung folgender Verbindungen durch GRAHAM GREEN und CHARLES R. ENSOR nach den Methoden:
Bestimmung der Fähigkeit der untersuchten Verbindungen die Krampfschwelle der Katze beim Elektroschock durch 2 Minuten langes Passieren eines Wechselstromes durch das Gehirn heraufzusetzen
und
durch Bestimmung der Fähigkeit der untersuchten Verbindung bei Ratte und Maus die tonische Extension während des Krampfes aufzuheben ergab sich bezüglich ihrer Wirksamkeit gegenüber Elektrokrämpfen die Reihenfolge:
Dilantin-Na, Mesantoin, 5,5-Phenylaethylhydantoin, Phenobarbital-Na, N-Methyl-phenyl-aethyl-barbitursäure (Metaral), Phenylacethylharnstoff (Phenuron), Brom-diaethyl-acethyl-harnstoff (Carbromal), 5,5-Diphenyl-2,4-dioxyzolidin-dion (Epidon), 3,5,5- Trimethyloxazolidin-2,4-dion (Trimethadion).
Hierbei lieferten beite Methoden übereinstimmende Werte für die wirksamen Dosen dieser Mittel. Die Untersuchungen dieser Mittel auf ihre Wirksamkeit gegenüber Cardiazokrämpfen bei der Ratte ergab, dass die Reihenfolge gerade umgekehrt der obigen war.
FROST bestätigt diese Untersuchungsergebnisse und berichtet, dass das 5,5-Diphenyl-Hydantoin die Cardiazol-Toleranz nicht heraufsetzt und sich im Gegensatz zum Luminal gegenüber der krampfauslösenden Wirkung des Cardiazols nicht antagonistisch verhält. 5,5-Diphenyl-hydantoin und Luminal haben also eine prinzipiell verschiedenartige antikonvulsive Wirkung.
Beim elektrisch ausgelösten Krampfablauf im Tierexperiment unter Hydantoinen zeigen GLEY und andere, wie geringe Dosen von Dilantin das Anfallsbild so änderten, dass die tonische Phase verschwand und die klonischen Bewegungen zunahmen.
Beobachtungen und Versuche von BARANY führen diese Modifikationen der grossen Anfälle gleichermassen an. Unter Diphenylhydantoin würden bei der tonischen Phase zuerst die Extensoren,- dann die Flexorenkomponente verschwinden, bei nachfolgender Zunahme und Verlängerung der klonischen Phase. Nach PLATTNER hat man sich diesen Wandel im Anfallsablauf unter Hydantoin bei der Elektroschock-therapie zunutze gemacht, um die gefürchteten Frakturen zu verhindern. Bei 130 Patienten, die unter dem Scutz einer mit der Elektroschockkur synchronisierten Mesantoin-Medikation behandelt wurden, kam es bei keinem Patienten zur chirurgischen Schädigung.
Dieser Fortschritt hat die nicht ungefährliche Anwendung der Curarepräparate teilweise entbehrlich gemacht.
Von JOEL M. JOLLY, MADGE HENRIE, EWART A. SWINYARD und JAMES E. P. TOMAN wurden die krampfhemmenden Wirkungen einiger Phenylhydantoine und der ihnen entsprechenden Phenylacethylharnstoffverbindungen verglichen. Hierbei wurden die Wirksamkeit der verschiedenen Antiepileptika an der Aufhebung der Streckerkomponente des maximalen Elektroschocks und an der Hemmung der Cardiazolkrämpfe gemessen.
Als Masstab für den Krampfschutz der untersuchten antikonvulsiven Verbindungen wurde ausserdem det "protektiv Index" , d.h. das Verhältnis von mittlerer tox. Dosis zur mittleren Schutzdosis errechnet.

Besonders aufschlussreich sind die Ergebnisse über das Verhalter hinsichtlich Toxizität, Löslichkeit, Antielektroschockwirkung und Anticardiazolschockwirkung einiger Phenylhydantoine und Phenylacethylharnstoffderivate bei Alkylsubstitution. Es ergab sich, dass das Phenylacethylhydantoin am giftigsten ist, wogegen Diphenylacethylharnstoff und Diphenylhydantoin am ungiftigsten sind und dass Alkylsubstitution die Toxizität fördert. Die Hydantoine sind 3 - 4 mal löslicher als die entsprechenden Phenylacethylharnstoffverbindungen. Methylsubstitution bedingt die grösste Löslichkeit. Phenylsubstitution die geringste. Während Phenylacethylharnstoff den stärksten Einfluss auf das Bild des maximalen Elektroschocks hat, ist der des Diphenylhydantoin geringer. Bei Alkylsubstitution wird die stärkste Antielektroschockwirkung beobachtet. Zu einer Wirkungssteigerung gegenüber dem Cardiazolschock führte die Einführung kurzer Alkylgruppen in die Hydantoinderivate und Phenylacethylharnstoffderivate. Wirksam waren 5-Phenyacethylharnstoff und die alkylsubstituierten Phenylacethylharnstoff- und Hydantoinderivate, am stärksten Phenyldimethylacethylharnstoff.
Diese Anticardiazolwirkung des Phenyldimethylacethylharnstoffs lasse Wirkungen bei Petit mal vermuten.
Auf Grund der Ergebnisse ihrer Untersuchungen vertreten die Verfasser die Meinung, dass die krampfhemmende Wirkung von Phenylacethylharnstoff und Hydantoinderivaten nicht auf ein gemeinsames intermediäres Zwischenprodukt zurückgeführt werden könne.
Die Vorstellungen, wie und wodurch die Hydantoine in das physiologische Geschehen eingreifen, sind noch unvollkommen. Um Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus zu erforschen wurden vielerlei Versuche unternommen, jedoch gelang es nicht, ein sichers Ergebnis zu erzielen. Aus Tierversuchen geht hervor, dass die Wirkung der Hydantoinpräparate in einem ausgesprochenen hemmenden Einfluss auf die coticomotorischen Zonen der Hirnrinde besteht, bei gleichzeitig schwachem narkotischem Effekt.
Einige Wege, die zur Klärung des Wirkungsmechanismus der Hydantoine beschritten wurden, sollen hier kurz erwähnt werden:
Durch elektrische Reizung mit niedriger Stromstärke der corticomotorischen Zonen der Katze treten Krämpfe auf, die mit Diphenylhydantoin, trotz maximaler elektrischer Reizung verhindert werden, wobei die Dosierung keinen deutlichen narkotischen Effekt auslöst, Luminal dagegen benötigt Dosen, die eine ausgeprägte zentrale Lähmung verursachen.
Ähnliche Untersuchungen von FROST haben gezeigt, dass 5,5-Diphenylhydantoin und Luminal eine völlig unterschiedliche antikonvulsive Wirkung haben.
Um weiterhin den Wirkungsunterschied zwischen Barbituraten und Hydantoinen zu erfassen untersuchte A. GIACHETTI die Wirkung von Diallylbarbitursäure und 5,5-Diphenylhydantoin auf die faradische Epilepsie und die Reflexepilepsie nach AMAANTEA, zwei künstliche Epilepsieformen des Kaninchens. Hierbei wird ein epileptisches Anfallsgeschehen reflektorisch durch Reizung bestimmter reflexogener Hautbezirke

ausgelöst, nachdem die entsprechenden zentralen Umschaltstellen mittels lokaler Applikation von Strychnin-Nitrat in einen Übererregungszustand versetzt wurden. Vom Verfasser wurde, entsprechend der Methode nach AHAANTEA, das Kauzentrum verwendet. Es kam darauf an, den Einfluss dieser Pharmaka auf den Schwellenwert der motorischen Erregbarkeit bei faradischer Reizung und auf die Reflexepilepsie hin zu untersuchen.
Die Untersuchungen ergaben, dass das Diphenylhydantoin im Gegensatz zu der Diallylbarbitursäure nicht die Reflexepilepsie in therapeutischer Dosierung (10 - 20 mg/Kg) aufzuheben vermag; jedoch nähme der Anfall einen kürzeren und mehr klonischen Verlauf. Die Auslösung der faradischen Epilepsie wurde durch keines der beiden Pharmaka beeinflusst. Die Rindenerregbarkeit sei unter Diphenylhydantoin verhältnismässig hoch, dagegen unter Diallylbarbitursäure erheblich vermindert.
Weiterhin prüfte A. GIACHETTI den Einfluss des Diphenylhydantoins auf die sensorielle Epilepsie nach CLEMENTI. Hier wird das Zentrum der vorderen Extremität mit Strychnin behandelt und anschliessend werden die buccolingualen Rezeptoren gereizt, wobei jacksonähnliche epileptische Anfälle vom Kauzentrum aus in Gang kommen. Diphenylhydantoin (20 - 25 mg/Kg) unterbindet nun vollständig die Clementi-Epilepsie. Verfasser glaubt, dass die Leitung vom Zentrum der vorderen Extremität zum gleichseitigen Kauzentrum durch das Diphenylhydantoin gehemmt wird. Seiner Auffassung nach unterbricht das Diphenylhydantoin die Leitung vom primären epileptogenen Herd zu den normalen Rindenzentren. Diphenylhydantoin soll also nur die Ausbreitung der Krampferregung verhindern, nicht aber die Entstehung der Erregung selbst (ZIEHEN).
Wenn auch die Vorstellungen, wie und wodurch die Hydantoine in das physiologische Geschehen eingreifen noch unvollkommen sind, kann aber mit grosser Wahrscheinlichkeit, durch die klinische Erfahrung, auf einen Wirkungsunterschied zwischen Hydantoin- und Barbitursäurederivaten geschlossen werden, was auch die summatorische Wirkung beider Stoffe erklären würde. (DONALD BLAIR)
STÄHLI, BOLLER, ROMMELSBACHER, F.A. KEHRER, VIRGINIA JACKSON, A.T. ROSS berichten, dass als Ergebnis ihrer vergleichenden Untersuchungen bei der Anwendung beider Mittel bei der Epilepsie eine wesentliche Besserung des allgemeinen psychischen Zustandes und des Arbeitsvermögens der Kranken während der Hydantoinmedikation zu verzeichnen war, im Gegensatz zu der oft beobachteten depressiven Wirkung, die die Luminalmedikation auf die Psyche der Patienten ausübt. Vor allen STAUDER hat besonders darauf hingewiesen, dass die Luminalbehandlung die Entwicklung epileptischer Charakterzüge und der epileptischen Demenz geradezu fördert. Hydantoin dagegen macht den Patienten nicht schläfrig und benommen, sondern hat mehr Neigung, Beweglichkeit und Wachheit zu erzeugen. Von vielen Patienten wurde erklärt, dass sie während der Hydantoinmedikation geschäftiger bei der Arbeit seien, sich allgemein freudiger, klarer und weniger zurückgesetzt fühlen. Betragen und Haltung, die ganze Persönlichkeit wiesen eine wesentliche Besserung auf.

STÄHLI hält die Gefährlichkeit einer langdauernden Hydantoinbehandlung für geringer, als die Folgeerscheinung einer Dauerbehandlung mit grösseren Luminalmengen, da ihre psychischen Folgeerscheinungen, nähmlich Verlangsamung und Haften, sich zu den epileptischen Wesensänderungen hinzuaddieren würden.
BOLLER erkannte, dass bei lang inveterierten bei gleichbleibender psychischer Fähigkeit die Initiative und Reaktionsgeschwindigkeit gebessert worden seien.
Es muss meines Erachtens jedoch noch umstritten bleiben, ob dem Hydantoin eine Weckwirkung eigen ist, da man die unter Hydantoinmedikation beobachtete Lebendigkeit, Frische, Arbeitsfreude u.s.w. in allen Fällen, die mit Barbituraten vorbehandelt wurden, auch allein mit dem Absetzen des Luminals erklären könnte.
Der oft beobachtete günstige Einfluss der Hydantoine auf Psyche und Charakter des Kranken wurde von ROMMELSBACHER durch Rorschachtprotokolle experimentell objektiviert.
ROMMELSBACHER fertigte von 10 genuinen Epileptikern 30 Rorschachtprotokolle an. Bei jedem Patienten je eines unter Zentropil, Comital und Luminal. Hierbei beobachtete er eine deutliche Verlängerung der Reartionszeit unter Luminal, eine ausgesprochene Neigung zum Haften und eine Zunahme der Pedanterieäusserungen. Erscheinungen, die unter Zentropil und Comital zurücktraten.
Darüber hinaus führte ROMMELSBACHER noch Untersuchungen über Verhalten des Blutzuckers, des Kreislaufs, der Leukozytenzahlen und der Temperatur durch. Es zeigte sich hierbei, dass das Diphenylhydantoin einen nivellierenden Einfluss auf die neuro-vegetative Steuerung besitzt, während das Luminal zu einem latenten Spannungszustand im neuro-vegetativen Bereich führt.
Ein Unterschied beider Medikamente in ihrem Einfluss auf die Psyche und auf das neurovegetative System des Epileptikers dürfte somit als sicher gelten.
Eine Kumulation kommt beim Diphenylhydantoin so gut wie nicht vor. (MERRITT u. PUTNAM, SROKA). Nach BRAUN ist der antikonvulsive Effekt des Diphenylhydantoins dann besonders gut, wenn sich der Albumin - Globulin - Quotient verkleinert, d.h. die Albumine abnehmen. JANZ und STAUDER verteten die Ansicht, dass die krampfhemmende Wirkung des Diphenylhydantoin z.T. in seiner Fähigkeit besteht, durch allergische Reaktionen zu einer Umstimmung im vegetativen System zu führen. STROTZKA bestreitet diese Wirkung. Das Diphenylhydantoin benötigt bis zur Entfaltung seiner vollen Wirksamkeit etwa 2 - 3 Wochen und überdauert die Medikation um etwa 14 Tage. PUTNAM und ROMMELSBACHER stellten fest, dass auch in den Fällen eine Wirksamkeit zu verzeichnen war, wo im EEG keine Besserung nachgewiesen werden konnte. Durch kleine Luminaldosen wird die Wirksamkeit des Diphenylhydantoins nachhaltig gesteigert (STÄHLI, HOFF, WEINLAND, DREYER).
"Ein Nachlassen der Wirksamkeit des Diphenylhydantoin nach Monaten oder Jahren beobachteten wir relativ häufig. In den meisten Fällen liegt eine Gewöhnung vor; bei einzelnen Patienten genügt zu Ausgleich der verminderten krampfhemmenden Wirkung die Erhöhung der Dosis um 1/2 bis 1 Tablette. Führt dieses Vorgehen nicht zum Erfolg, dann

setzen wir die Diphenylhydantoin-Medikation aus, nachdem wir vorher mit einer anderen Droge einen genügenden medikamentösen Schutz aufgebaut haben. Wird Diphenylhydantoin nach einigen Wochen oder Monaten wieder verordnet, zeigt es in der Regel seine frühere gute antikonvulsive Wirksamkeit." (Psychiatrie der Gegenwart, Forschung und Praxis, Band II, S. 798).

Intoxikationserscheinungen:

Von fast allen Autoren werden Intoxikationserscheinungen bei der Hydantoinbehandlung der Epilepsie in besonders ausführlicher und dringlicher Weise beschrieben. Eine fundierte Kenntnis der vielgestaltigen Nebenwirkungen des Diphenylhydantoin ermöglicht, diese rechtzeitig zu erkennen, ihre Tragweite richtig zu deuten und die geeigneten Massnahmen zu ergreifen. Diese Kenntnis vermehrt die Sicherheit und Zielstrebigkeit des therapeutischen Handelns und gibt die Basis für die vollständige Ausschöpfung der antikonvulsiven Potenzen des Diphenylhydantoin.
Das therapeutische Risiko mit Diphenylhydantoin entspricht nach GIBBS dem einer Sulfonamidbehandlung. LENNOX vergleicht die Nebenreaktionen des Diphenylhydantoin mit denen einer Digitalistherapie. BLAIR gibt 58% unerwünschte Nebenwirkungen an, FINKELMAN und ARIEFF 93%. Die Spanne zwischen der ausreichend antikonvulsiven und der kleinsten toxischen Dosis ist schmal. RADOUCO, THOMAS und GOLDBERG halten es daher für am besten, Diphenylhydantoin in schwacher Dosis als Ergänzung zu anderen antikonvulsiven Medikamenten zu benutzen."Die Mehrzahl der Nebenwirkungen ist leicht und erfordert nicht das Absetzen des Diphenylhydantoin. Eine zu grosse Ängstlichkeit ist nicht angebracht". (Psychiatrie der Gegenwart, Bd. II, S. 799).
WILLIAMS berichtet schon zu Beginn der Hydantoinmedikation der Epilepsie, dass bereits eine Überdosierung von 0,1 g über die Durchschnittsdosis von 0,3 g p.d. zu "unliebsamen und gefährlichen Nebenerscheinungen" führen kann. Im Gegensatz zu den von den Barbituraten hervorgerufenen Nebenerscheinungen, sind die der Hydantoine mehr akuter Natur und leichter zu erkennen. Nach STÄHLI vermischen sie sich nicht in so tückischer und schwer fassbarer Weise mit den Wesenszügen des Epileptikers, wie die Nebenerscheinungen des Phenobarbitals. Einige Tage, meist zwischen dem 3. und 10. Tag, noch ehe eine Krampfunterdrückung zu bemerken ist, kann es in vielen Fällen zu Haut- und Schleimhautaffektionen kommen, die das Bild eines morbilliformen, urticariellen Ex- oder Enanthems bieten oft mit teilweise hohem Fieber und Juckreiz verbunden. Nach BOLLER besteht eine grosse Ähnlichkeit zum Luminal-Exanthem. Nach ZIEHEN unterscheidet man zwei Arten von Diphenylhydantoin-Allergie:
1. Hautallergie = Exanthem
2. Neuroallergie = Schwindel, Ataxie, Tremor, Kopfweh, Erbrechen.
Hier empfiehlt ZIEHEN Diphenylhydantoin abzusetzen, um es dann allmählich wieder auf die alte Dosis zu steigern. Nach erneuter Gabe des Medikamentes treten diese Erscheinungen, insbesondere die Hautallergien nicht mehr auf, sie hinterlassen also unempfindlichkeit.

Von manchen Autoren (KIHN, ZIEHEN) wird berichtet, dass eine Überdosierung unter Blutbildkontrolle bis zum Auftreten von Allergie zuweilen besonders erfolgreich sei.(Täglich 0,4g oder mehr Comital oder Zentropil). Viele Verfasser schildern ein cerebellar-ataktisches Syndrom mit Schwindel, Nystagmus, feinschlägigem Fingertremor und Gangstörungen. STÄHLI berichtet über Anzeichen einer motorischen Übererregbarkeit bis zum Auftreten von Myoklonien. Hierbei handelt es sich offenbar um eine rein nervöse Überempfindlichkeit, welche keine Anergie zurücklässt und deren Folgen nur in beschränktem Ausmass durch Gewöhnung gemildert werden können. Nach Erfahrungen STÄHLIs treten die neurologischen Symptome nur selten gemeinsam mit Haut- oder Schleimhautaffektionen auf. Es scheinen sich allergische und nervöse Nebenerscheinungen gegenseitig auszuschliessen, es besteht ein gewisser Antagonismus.
Entsprechend hohe Dosierung kann bei jedem Kranken toxische Symptome seitens des ZNS hervorrufen. Reduzierung der Medikation hat in der Regel eine Rückbildung dieser Erscheinungen innerhalb von 1 - 3 Wochen zur Folge. LIVINGSTON (1957) beobachtete 3 Patienten mit einer 6 Monate persistierenden Ataxie. Die Symptome werden nicht nur zu Beginn der Behandlung infolge Unkenntnis der individuellen Verträglichkeit festgestellt. Sie köönen auch auftreten, nachdem Diphenylhydantoin schon längere Zeit gut toleriert wurde. Eine verminderte Verträglichkeit zeigt sich bei zusätzlicher Verordnung anderer Medikamente während irgendwelcher Infekte und ohne ersichtlichen Grund. Wahrscheinlich unterliegt die Entgiftungsfähigkeit des Körpers gewissen Schwankungen. DREYER (1949) vermutete bei einem Fall eine Encephalitis mit Teiremission, infolge Diphenylhydantoin-Medikation. MACROBERT und MORTIMER (1947) veröffentlichten schwere Vergiftungserscheinungen unter dem Bilde einer akuten Encephalitis, die sich nach Absetzen des Diphenylhydantoin vollkommen zurückbildete. GRAVELEAU, LEVEAU, u. MORIN (1954) beschreiben bei einer 21jährigen Patientin neben anderen neurologischen Abweichungen Liquorveränderungen (Zellzahl- und Eiweisserhöhung) und hartnäckige Sensibilitätsstörungen. LESNY und VOJTA (1955) teilen 3 Todesfälle bei Kindern unter Diphenylhydantoin-Medikation mit, bei denen die Sektion ein Hirnödem ergab. LEVITT und BLONSTEIN (1940) publizierten eine toxische Amblyopie ohne Fundusveränderungen, die sie auf Diphenylhydantoine zurückführen. "Fälle, bei denen es zu psychomotorischer Unruhe, halluzinatorischer Verwirrtheit und Reizbarkeit mit Neigung zu Depressionen und Suicidabsichten gekommen war, sind verhältnismässig selten. Hierbei könnte es sich um Dämmerzustände gehandelt haben, die schon vorher im Verlaufe der Erkrankung auftraten, oder als Äquivalente nach Verschwinden der generalisierten Anfälle in Erscheinung traten, wie dies auch nach Behandlung mit anderen Medikamenten bekannt ist." (DREYER, Psychiartie der Gegenwart, Bd. II, S. 799).
Gelegentlich werden von den Kranken, besonders Frauen, Störungen im Gastro-Intestinalsystem in Form von Brechreiz, Erbrechen und Appetitlosigkeit, Schweregefühl in der Magengegend, Schmerzen im ganzen Leib, sowie hartnäckigen Obstipationen angegeben. Diese

Beschwerden werden dem häufig nicht gut resorbierbarem Natriumsalz des Diphenylhydantoins zugeschrieben, können aber durch Verabreichung des Medikamentes zum oder nach dem Essen, oder durch Umstellung auf ein natriumfreies Hydantoinpräparat beseitigt werden. Bei einem grossen Krankengut fällt es jedoch auf, dass der eine Patient besser diese, der andere jene Handelsform verträgt. Bei Patienten mit Magen-Darmbeschwerden sollte in Betracht gezogen werden, ob ein nicht befriedigender antikonvulsiver Effekt auf Resorptionsstörungen beruht, oder als Aquivalent gedeutet werden muss.
Leberschädigungen, Urobilinogenurie und Ikterus werden von einigen Autoren beobachtet, sind aber relativ selten.
"Differentialdiagnostisch ist bei gastro-intestinalen Beschwerden stets auch an die Leber zu denken. DREYER (1959) berichtet über zwei Todesfälle infolge toxischer Leberparenchymschädigung, bei denen Diphenylhydantoine ein wesentlicher Faktor gewesen zu sein scheint. Bei zwei anderen Patienten entwickelten sich unter der Diphenylhydantoinbehandlung im Laufe der Jahre zunehmende Veränderungen der Leberfunktionsproben.
Über Leberkomplikationen publizierten HARNYI-GYARFAS (zit. nach LEHOCZKY und DOBOS (1941)), MANDELBAUM und KANE (1941), CHAIKEN, GOLDBERG und SEGAL (1950) und GROPPER (1956).
Ergibt sich aus der Vorgeschichte der Hinweis auf eine frühere Leberschädigung z.B. durch Malaria, dann ist besondere Vorsicht mit Diphenylhydantoinen und allen antiepileptischen Mitteln geboten. Hinzukommende Infektionskrankheiten (z.B. Tuberkulose) und die notwendige Verordnung anderer Medikamente kann bei Krampfkranken, die lange mit antikonvulsiven Drogen behandelt worden sind, schnell zu einer Leberdekompensation führen, wie wir das bei einer 42 jährigen Patientin, die mit Diphenylhydantoin, Luminal und Neoteben behandelt worden warund infolge einer akuten gelben Leberdystrophie starb, beobachten konnten (DREYER 1959). Leberschäden sind bei Diphenylhydantoin zwar sehr selten, sollten jedoch nicht als eine unwesentliche und somit zu vernachlässigende Komplikationsmöglichkeit betrachtet werden, da sie sich bei genügender Beachtung vermeiden lassen. In solchen Fällen ist eine möglichst einfache Medikation (z.B. nur Prominal oder Luminal) empfehlenswert. Weitere Kontrollen und eine Behandlung der Leber nach den Regeln der inneren Medizin sind erforderlich. Schwefelhaltige Hydantoinkörper (z.B. Phthenylate Sodium = Thiantoin) scheinen sich besonders toxisch auf die Leber auszuwirken. BUTSCHER u. GALLAGER (1952) und PRYLER, BURNETT und LIVINGSTON (1952) veöffentlichten je 2 Todesfälle. Thiantoin wurde deswegen aus dem Handel gezogen." (Psychiatrie der Gegenwart, Bd. II, S. 800).
Häufig wurden Gingivitiden, Zahnfleisch-Hypertrophien und Hyperplasien beobachtet und wegen des skorbutähnlichen Charakters mit dem Askorbinsäurespiegel des Blutes in Beziehung gebracht. Durch Blutuntersuchungen wurde auch ein Vitamin-C-Mangel bei allen mit Hydantoin behandelten Kranken festgestellt. Hier konnten Gaben von Vitamin C diese toxischen Wirkungen gut überwinden. ZANELLO empfiehlt in jedem

Falle Zitronensaft prophylaktisch zu geben.
"Eine harnlose, für Diphenylhydantoin besonders charakteristische, in manchen Fällen sehr ausgeprägte und störende Nebenwirkung ist die Zahnfleischwucherung. KIMBALL (1939) berichtete wohl als erster darüber. Die Angaben über die Häufigkeit schwanken zwischen 6 - 62 % (MERIT - PUTNAM 1939, KIMBALL 1939, WEINLAND u. WINDISCH 1950, LIVINGSTON 1953). Sie kommt beim Diphenylhydantoin sicher häufiger vor als bei anderen Medikamenten und kann so ausgeprägt sein, dass eine vollständige Überwucherung der Zähne eintritt. Beim Zähneputzen blutet das Zahnfleisch leicht. Einige Patienten empfinden die Zahnfleischwucherung als sehr störend und z.T. als kosmetisch entstellend. Intensive Mundpflege, Zahnfleischmassage mit und ohne Vitamin C-Paste und Calciumgaben haben selten eine eindeutige Besserung hrbeigeführt. Vielleicht gelingt es damit, Ausmass und Schnelligkeit des Wachstums günstig zu beeinflussen. LIVINGSTON (1957) berichtet über Patienten, die sich wegen ihrer ausgeprägten Gingivalhyperplasie sämtliche Zähne ziehen liessen. Die Zahnfleischwucherung bildete sich unter Beibehaltung des Diphenylhydantoin spontan zurück und trat auch später nicht wieder auf. Danach scheint das Vorhandensein von Zähnen die Voraussetzung für die Gingivalhyperplasie zu sein. LIVINGSTON führt ergänzend aus, dass bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein anderes Gewebe des Körpers bekannt ist, das in gleicher Weise reagiert. PORT (1954) empfiehlt, vor einer Diphenylhydantoin-Behandlung die Zahn- und Mundverhältnisse genau zu überprüfen. DREYER (1959) hat ausführlicher zu dem Problem der Gingivalhyperplasie Stellung genommen. Schwachsinnige allgemein und Cerebrlschäden infolge Systemerkrankungen (tuberöse, Sklerose, fibröse Dysplasie Jaff-Lichtenstein, Albright-Syndrom, Neurofibromatose Recklinghausen) zeigen mit und ohne Diphenylhydantoin oder Luminal eine grössere Bereitschaft zur Gingivalhyperplasie. Bei solchenPatienten ist Zurückhaltung in der Indikation zur Diphenylhydantoin-Medikation und aufmerksame Beobachtung notwendig. Eine Reduktion der Dosis hat in der Regel keinen Erfolg. Dies bestätigt die Auffassung, dass eine sichere Beziehung zwischen der Höhe der Dosis und dem Ausmass der Wucherung nicht besteht. Ist der antikonvulsive Effekt gut, dann muss die Zahnfleischwucherung in Kauf genommen werden. Eine Abtragung des Zahnfleisches ein-bis zweimal im Jahr hat sich uns bewährt und zeigt einen genügenden kosmetischen Erfolg. Nur selten, bevorzugt bei Kindern, ist der Kauakt durch das hyperplastische Gewebe so gestört, dass Diphenylhydantoin abgesetzt werden muss. Bei den meisten Kranken bildet sich das gewucherte Zahnfleisch nach Aussetzen des Diphenylhydantoin zur Norm zurück." (Psychiatrie der Gegenwart, Bd. II s. 799, DREYER: Die Behandlung der Epilepsien).
Von einigen Autoren werden durch Diphenylhydantoin hervorgerufene Behaarungsanomalien beschrieben. Nicht sehr selten tritt eine Verstärkung des Haarwuchses in Form eines ausgeprägten virilen Behaarungstyps (Hirsutismus) bei Frauen auf. WILKINS konnte keine sichere hormonale Störung oder eine Erhöhung der C 17-Ketosteroide im Urin feststellen. LIVINGSTON berichtet, dass sich die Hypertrichose bei 12 von 16 Patienten innerhalb eines Jahres wieder zurückbildete.
Renale Schäden sind sehr selten. Ernste Komplikationen wurden bisher nicht beobachtet.

Gelegentlich wurden Myocardschädigungen mit Veränderungen im EKG beobachtet. FINKELMANN u. ARIEFF, MALLACH). WILLIAMSON erwähnt eine ausgeprägte Bradykardie bei 2 Patienten.
"Knochenmarkschäden sind beim Diphenylhydantoin selten. Als allergische Frühreaktion (um den 9. Tag) sind sie in der Regel harmlos und klingen von selbst ab oder bessern sich nach einer leichten Reduktion der Dosis. Calciumgaben können nützlich sein, mit der Anwendung von Antihistaminicis sind wir zurückhaltend. Sie ist in den meisten Fällen auch nicht notwendig. Treten Blutbildveränderungen erst nach Monaten oder Jahren auf, ist grössere Vorsicht geboten. Diese Spätreaktionen können durchaus allergischer Genese sein (z.B. langsame Sensibilisierung und Bildung von Leukocytenantigenen), oft durchflechten sich allergische und toxische Faktoren, z.B. allergische infolge Dispositionsänderungen und Spätsensibilisierung oder toxisch durch Kumulierung oder durch Dekompensation der Entgiftungspotenzen des Körpers. Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Art der Abweichungen. Leukocytenwerte unter 2000 zwingen zum sofortigen Absetzen, zwischen 2000 - 3000 genügt oft eine Reduktion des Diphenylhydantoins, wenn nicht gleichzeitig eine deutliche Anämie oder eine ausgeprägtere Linksverschiebung besteht. Oft ist ein vorübergehendes Aussetzen angezeigt. Leber- und Eisenpräparate sowie Bluttransfusionen können nützlich sein, sind aber bei Beibehaltung der Medikation häufig wirkungslos. In schweren Fällen mit ausgeprägten Granulocytopenien und unreifen Formen ist sofortige Unterbrechung der Medikation Notwendig. Solu-Decortin H i.v. ist dann indiziert. DREYER (1959) vermutet bei zwei Patientinnen eine Knochenmarksdauerschädigung durch Diphenylhydantoin. Bei jeder erneuten Verordnung von Diphenylhydantoin kam es bei diesen Patientinnen nach kurzer Zeit zu einer lebensbedrohlichen Verschlechterung des im Intervall mit deutlicher Leukopenie und niedrigem Hämoglobin-Wert chronisch veränderten Blutbildes. ROHRBACH (1950) hat wohl als erster eine tödliche Komplikation durch Diphenylhydantoin infolge einer Panhämocytopenie beschrieben. LENNOX (1951) teilte 2 Todesfälle mit hämorrhagischer Diathese mit. ARING und ROSENBAUM (1941), DICKERSON (1942) und SCHOEMPERLEN (1947) beschrieben insgesamt 5 Patienten mit Agranulocytose infolge von Diphenylhydantoin-Therapie. MEIER (1953) und HOFF (1957) berichten über je einen Fall von Knochenmarksschädigung mit letalem Ausgang. DREYER (1959) publizierte einen Todesfall infolge Hämorrhagischer Diathese und einen anderen mit einer möglichen megalocytären Anämie.BADENOCH (1954) hat als erster eine megaloblastische Anämie während einer Diphenylhydantoin-Medikation beschrieben. Inzwischen sind mehrere Publikationen darüber erschienen (Literatur s. DREYER 1959). BENIANS und HUNTER (1957) sehen als gesichert an, dass Diphenylhydantoine und auch Mysoline (Mylepsin) allein und in Kombination mit Luminal megaloblastische Anämien hervorrufen können. Diese Autoren berichten über 3 Fälle, einer davon verlief tödlich. Das Charakteristische der durch Diphenylhydantoin bedingten megaloblastischen Anämien besteht darin, dass sie auf eine Leber- und Vitamin B12-Therapie wenig oder gar nicht, gut dagegen auf eine Behand-

lung mit Folsäure ansprechen. Der Säuregehalt des Magens soll im wesentlichen der Norm entsprechen. Bei Zahnfleisch- und verstärkten Vaginalblutungen sowie spontanen Hämatomen der Haut muss an eine thrombocytopenische hämorrhagische Diathese gedacht werden und alle nur irgendwie infrage kommenden Arzneimittel abgesetzt werden. Das periphere Blutbild kann noch normal sein. In solchen Fällen ist eine Knochenmarkpunktion indiziert und eine sorgfältige Überprüfung des Gesamtstatus." (Psychiatrie der Gegenwart, Bd. II, S. 800).
Als gefährliche Komplikation in der Folge der Hydantoinmedikation sind aplastische Anämien anzuführen: Während BOLLER, FETTERMAN, HUNTER, KOZOL und LOSCALZO Knochenmarksschädigungen durch Hydantoin bestreiten oder für belanglos halten, wurden doch immer mehr Fälle mit Veränderungen dieser Art, die teilweise zum Tode führten bekannt. (AIRD, BALLEY, WORDEN, BLOOM, LYNCH und AYER, ENGLAND und Mc EACHERN, FRANK und HOLLAND, GAUSTAD, MALAN und HARRISON, JOHNSON und AYER, NEUHOLD, RUSKIN, STÄHLI,WELLER und METCALFE, ZISKIND).
O. HALLEN berichtet, dass bei 2 von 84 von ihm behandelten Fällen derartige Schädigungen auftraten:
"1. Bei einem 67jährigen Patienten traten 2 Jahre vor Eintritt in die Behandlung erstmals nächtliche Petit-mal-Anfälle auf, die sich alle zwei bis drei Nächte wiederholten. Wir behandelten zunächst mit 3 Tabletten Mesantoin täglich. 5 Tage später stellte sich ein Exanthem, kurz darauf eine hypostatische Pneumonie sowie eine Kolitis ein. Zur Therapie wurden Sulfonamide und Penicillin gegeben. Im Blutbild fand sich damals bei fehlender Leukozytose lediglich eine Linksverschiebung. 2 Wochen nach Abklingen dieser Erscheinungen wurde die für vier Wochen unterbrochene Mesantoinbehandlung - nachdem eine erneute Blutkontrolle keine wesentlichen Veränderungen ergab - zunächst mit der geringen Dosis von 3 Tabletten wieder aufgenommen. Da sich die Anfälle weiterhin zeigten, steigerten wir die Dosis 2 Monate später auf 4 Tabletten und kurz darauf auf 5 Tabletten. Nach weiteren 2 Monaten, in denen er nun völlig anfallsfrei war, wurde uns der Kranke wegen eines frischen apoplektischen Insultes erneut eingewiesen. Die nochmaligen Blutkontrollen in der hiesigen Medizinischen Klinik wiesen eine aplastische Anämie nach, an deren Folgen der Patient wenige Tage später starb.
Bei der Obduktion wurde die Knochenmarksatrophie bestätigt.
2. Bei dieser Patientin hatten wir 7 Monate mit 6 Tabletten Mesantoin behandelt, ohnne dass Komplikationen auftraten. Mehrere Blutbilduntersuchungen zeigten normale Befunde. Erst als die Kranke sich nach einem gynäkologischen Eingriff - bei dem sie viel Blut verloren hatte - nur langsam erholte, wurde bei einer späteren Kontrolle eine Leukopenie von 1100 festgestellt. Zur gleichen Zeit stellte sich eine Furunkulose ein. Mesantoin wurde sofort abgesetzt. Eine entsprechende Behandlung führte später zur Ausheilung dieser Schädigung."
D. JANZ konnte bei mehreren Kranken, die auf Diphenylhydantoin mit toxischen Schäden antworteten, das Hinzutreten eines "stress", der sichtbar zur Resistenzminderung beitrug, nachweisen.
Als weitere Komplikationen zeigen sich Linksverschiebubgen im Blutbild.

Folgende Modifikationen wurden festgestellt:
Erytrocyten um 1 Million vermindert, Hämoglobin konstant, geringgradige Eosinophilie, verminderte Granulocytenzahl und leicht verminderte Senkungsgeschwindigkeit.
BOLLER kommt nach eingehenden Blutuntersuchungen von Kranken, die mehr oder weniger lange unter Hydantoinmedikation standen, zu dem Ergebnis, dass "eine einheitliche, der Hydantoinkörpertherapie zur Last zu legende Alteration des Blutbildes, entgegen gewissen Angaben in der Literatur, nicht gefunden werden konnte."

Schicksal im Organismus:

Über das Schicksal des Hydantoins im Organismus ist noch nicht allzuviel bekannt. Während der einfachste Körper dieser Gruppe, das Nirvanol (5,5-Phenylaethylhydantoin) bereits nach 2 Stunden zu etwa 25 - 50% durch Abbau in der Leber eliminiert wird, ist beim Diphenylhydantoin nur die rasche Elimination bekannt, die rascher als beim Luminal erfolgt. (FISCHER u. STAUB, FABRE).
Die Ausscheidung des Medikamentes erfolgt nach FROST durch den Urin in Form einer kreatinähnlichen Substanz. Nachdem anfänglich eine Aufspeicherung im Körper für wahrscheinlich gehalten wurde, besonders FABRE fand, nach eingehenden Experimenten über die Ausscheidung des Diphenylhydantoin, das zum Teil als Diphenylhydantoinsäure im Harn auftrat, eine nur geringe Ausscheidung, fanden FISCHER und STRAUB, dass eine Kumulation nicht stattfinde. Nach etwa 8 Stunden seien 60% des Medikamentes im Körper zerstört. (Ref. SOLMS - WALLENTIN).

Indikation:

Im Vergleich mit den wichtigsten, heute gebräuchlichen Antiepileptika bei den verschiedenen Anfalls- und Verlaufsformen hat D. JANZ im September 1959, anlässlich der Deutschen Therapiewoche in Karlruhe auf Grund von statistischen Analysen von 2440 Behandlungen Indikationen für folgende Medikamente aufgestellt:

Anirrit = 5-Methyl-5-(1,2-dibrom-2-phenyl)-aethyl-hydantoin 0,18 + Acid.phenylaethylbarbit. 0,02

Antisacer comp. (für Erwachsene) = 5,5-Diphenylhydantoin 0,1 + Acid.phenylaethylbarbit. 0,025 + Kal.bromat. 0,4 + Coffein.Citric. 0,0125 + Atropin.Sulfuric. 0,00025

Celontin = N-methyl-alpha, alpha-methylphenylsuccinimid 0,3

Comital = Prominal 0,1 + 5,5-Diphenylhydantoin 0,05

Comital-L = Prominal 0,05 + 5,5-Diphenylhydantoin + Luminal 0,05

Epanutin = 5,5-Diphenylhydantoin 0,1

Epilanex = 3-methyl-5,5-phenylaethylhydantoin 0,1

Luminal = 5-Phenyl-5-aethylbarbit.

Mesantoin = 3-Methyl-5,5-phenylaethylhydantoin 0,1

Mylepsin = 5-Phenyl-5-aethyl-hexahydropyrimidin-4,6-dion 0,25
oder 2-Desoxyluminal

Paradione = 3,5-Dimethyl-5-aethyloxazolidin-2,4-dion 0,3

Petidiol = 3-Aethyl-5,5-dimethyloxazolidin-2,4-dion 0,25

Phenurone = Phenacethylharnstoff 0,5

Tridione = 3,5,5-Trimethyloxazolidin-2,4-dion 0,3

Zentronal = 5,5-Diphenylhydantoin 0,1 + Acid. phenyaethylbarbit. 0,015

Zentropil = 5,5-Diphenylhydantoin 0,1

Die Zahl in Klammern gibt die mit ausreichender Dosis erzielte Anfallsfreiheit in Prozenten an.

Bei Epilepsien mit kleinen Anfällen; Propulsiv-Petit-Mal (Blitz-Nick-Salaamkrämpfe):

Luminal (45%), Zentropil/Epanutin (30%), Tridione (29%).

Treten gleichzeitig Grand-Mal auf, empfiehlt sich eine Kombination von Tridione mit Luminal oder Mylepsin.

Pyknoleptische Petit-Mal (meist Retropulsiv-Petit-Mal):

Tridione (74%), Petidol (70%), Celontin (66%), Mylepsin (43%), Luminal (38%). Hydantoine oder Kombinationspräparate unbefriedigend (unter 25%), Milontin praktisch unwirksam. Treten gleichzeitig Grand Mal (Aufwach-Epilepsien) auf, empfiehlt sich eine Kombination von Oxazolidinen oder Succinimiden mit Luminal (71%). Zentropil/Epanutin (35%), unbefriedigend.

Impulsiv-Petit-Mal:

Mylepsin (81%), Luminal (65%). Unbefriedigend: Zentropil/Epanutin (50%) und Mesantoin/Epilanex (50%). Oxazolidine praktisch unwirksam. -- Auf die begleitenden Grand Mal (Aufwach-Epilepsien) wirken : Mylepsin (74%), Luminal (58%), Zentropil/Epanutin (50%). -- In Therapieresistenten Fällen empfiehlt sich eine Kombination von Mylepsin mit Celontin.

Psychomotorische Anfälle:
(Oral-Petit-Mal, Adversiv-Petit-Mal, Dreamy states)

Mylepsin (45%), Mesantoin/Epilanex (43%), Zentropil/Epanutin (40%). Unbefriedigend: Antisacer (30%), Celontin (29%), Zentronal (24%), Aniritt (24%), Comital-L (18%), Comital (17%), Luminal (17%). Unbrauchbar: Tridione und andere Oxazolidine (7%). -- Bei Therapieresistenz ist unter klinischer Kontrolle ein Versuch mit Phenurone zu empfehlen.

Jackson-Anfälle: (3 Adversivkrämpfe)

Relativ geringe Behandlungszahlen. Hydantoine und Barbiturate annähernd gleiche Wirkung (40 bis 50%).

Bei Epilepsien mit grossen Anfällen
Schlaf-Epilepsien
(Grand-Mal vorwiegend im Schlaf)

Mesantoin/Epilanex (78%), Zentropil/Epanutin (71%), Mylepsin (68%), Antisacer (71%) und Zentronal (72%) gleich gut aber nicht besser. Unbefriedigend: Comital (37%), Comital-L (36%), Luminal (24%). Bei Therapieresistenz empfiehlt sich eine Kombination von Zentropil/Epanutin mit Mesantoin/Epilanex.

Aufwach-Epilepsien:
(Grand-Mal vorwiegend nach dem Erwachen und am "Feierabend")

Mylepsin (60%), Luminal (54%), Mesantoin/Epilanex (52%). Antisacer (56%) und Comital-L (51%) gleich gut aber nicht besser. Unbefriedigend: Zentronal (46%), Zentropil/Epanutin (36%), Aniritt (34%), Comital (32%).

Diffuse Epilepsien:
(Grand-Mal ohne tageszeitliche Bindung)

Mylepsin (66%), Luminal (50%), Antisacer (50%), Mesantoin/Epilanex (45%), Zentropil/Epanutin (41%), Comital-L (40%), Comital (38%), Zentronal (37%).

Es ist zweckmässig die Tagesdosis gleichmässig über den Tag verteilt zu den Mahlzeiten einnehmen zu lassen. Bei Aufwach-Epilepsien empfiehlt es sich, die Hälfte der Tagesdosis zur Abendmahlzeit einzunehmen. MERRITT, PUTNAM, PRATT, FETTERMAN u.a. fordern, dass die Hydantoinpräparate, besonders wegen ihrer toxischen Nebenwirkungen, nicht als erste Mittel angewendet werden sollten, sondern erst dann, wenn andere Antiepileptika, besonders Luminal, versagen.

Kontraindikation:

Bei heftigen allergischen Reaktionen, wie z.B. starkes scarlatiniformes Exanthem mit Fieber und/oder Lymphadenopathie ist von einer weiteren Behandlung mit Hydantoinpräparaten Abstand zu nehmen. Bei

chronisch behandelten Patienten, vor allem aber bei jenen, die zu Beginn der Hydantoinbehandlung mit Hauterscheinungen reagierten, ist eine periodische Kontrolle des weissen Blutbildes und des Allgemeinbefindens angezeigt. Zeigt das weisse Blutbild, besonders die Granulocyten, eine Tendenz zur Abnahme, so ist die Therapie sofort abzusetzen. Ebenso ist bei allen verdächtigen Symptomen, wie auffallende Blässe, "Angina" , Blutungsneigungen (verlängerte oder vorzeitige Menstruationsblutungen) an veränderungen des Knochenmarks zu denken. In solchen Fällen sind sofortige zweckentsprechende Massnahmen zu ergreifen: Absetzen der Medikation, Antibiotikaschutz, Bluttransfusionen, Vitamin C, B, eventuell K sowie Pyrifer-Injektionen, Cortisonbehandlung. Fälle mit Blutdyskrasie sind jedoch sehr selten, und bei sorgfältiger Überwachung der Patienten sind schwerwiegenden Komplikationen mest zu vermeiden. (FETTERMAN u. FRIEDMAN).
Kontraindiziert ist die Hydantointherapie weiterhin bei Kranken mit früherer Leberschädigung und im Anschluss an Infektionskrankheiten, besonders solche, die das haemopoetische System beanspruchen und schwächen. (ZIEHEN).
Von manchen Autoren wird höheres Lebensalter, Hypertonie und Kachexie, Herz- oder Nierenkrankheiten als Kontraindikation für eine Hydantoinmedikation angesehen. Nach SOLMS und WALLENTIN stellen höheres Lebensalter, Hypertonie und schlechter Allgemeinzustand keine Kontraindikation dar.

Dosierung:

Ein allgemeingültiges Dosierungsschema für die Hydantoinmedikation der Epilepsie aufzustellen, ist bei der Vielgestaltigkeit dieser Erkrankung mit ihren verschiedenen Verlaufs- und Anfallstypen nicht möglich. Ja selbst jeder einzelne Kranke muss völlig individuell behandelt werden, soll das Ziel der Behandlung, die Anfallsfreiheit erreicht werden.
Für alle Medikamente aber gilt die geimeinsame Regel, dass eine allmähliche "eischleichende" , d.h. alle 4 bis 7 Tage um eine Tablette zu erhöhende Dosierung zu empfehlen ist. Allergische, nur während der ersten drei Behandlungswochen auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen sind Anlass zu Reduktion oder vorübergehendem Aussetzen und erneut "einschleichender" Dosierung. Dosisabhängige Nebenwirkungen können die Indikationen mitbestimmen, wenn sie erwünscht sind z.B. Schlafvertiefung durch Luminal, Sedierung durch Mesantoin/Epilanex, Belebung durch Zentropin/Epanutin, Gewichtsverlust durch Anirrit.
Sie können unerwünscht sein, aber bei Anfallsfreiheit in Kauf genommen werden, wenn sie harmlos sind z.B. Zahnfleischwucherungen durch Zentropil/Epanutin, Lichtscheu durch Oxazolidine. Schlafsucht, Antriebslosigkeit, Verschwommensehen, Nystagmus, Ataxie aber zeigen eine Überdosierung an, die eine Verminderung der Dosis erforderlich macht. (JANZ).

ZIEHEN empfiehlt folgende Dosierung beim Erwachsenen:

3 X 1 Tabl. Zentropil oder 3 X 2 Tabl. Citrullamon, oder 6 bis 8 Tabl. Anirrit, bei einschleichender Dosierung und Kontrolle des Blutbildes

alle 4 Wochen. Überdosierung unter Blutbildkontrolle bis zum Auftreten von Allergie ist zuweilen besonders erfolgreich (tägl. 0,4g oder mehr Zentropil). Kein Epileptiker ist gegen Luminal refraktär, wohl aber mancher gegen Diphenylhydantoin. Daher bei Epileptikern mit gehäuften Anfällen zunächst "Gefahrenmedikation" mit Luminal. Dann allmählich Umstellung auf Diphenylhydantoin. Sonst sofort auf Diphenylhydantoin einstellen. Weiterhin empfiehlt ZIEHEN höchstmögliche Dosierung des Diphenylhydantoins bei geringstmöglicher Dosierung von Luminal oder Prominal.

Für Mesantoin und das chemisch identische Epilanex wird folgende Dosierung empfohlen:

1. Für medikamentös nicht vorbehandelte Kranke:
Anfangsdosis = 1/2 Tabl. pro die. Diese Dosis wird in der zweiten Woche um eine halbe Tablette erhöht. Von der dritten Woche an erfolgt innerhalb des mittleren Dosierungsbereiches, d.h. bis zu einer Tagesdosis von ca. 0,6 g, die Dosenerhöhung um 0,1 g = 1 Tabl. pro die in wöchentlichen Abständen. Wenn mit einer Tagesdosis von 0,6 g noch keine Anfallsfreiheit erzielt und daher eine höhere Antikonvulsivdosis benötigt wird, so empfiehlt es sich, zwischen den einzelnen Dosenerhöhungen eine 2 bis 4 wöchentliche Pause einzuschalten. Dadurch wird die Toleranzgrenze heraufgesetzt, so dass auch bei bisher scheinbar therapieresistenten Fällen die hohe Dosierbarkeit von Mesantoin ausgenützt und Anfallsfreiheit erzwungen werden kann.

2. Umstellung auf Mesantoin bei ungenügender Wirksamkeit des vorher verabreichten Medikamentes:
Umstellung von Diphenylhydantoin auf Mesantoin:
Die ursprüngliche Diphenylhydantoindosis wird zunächst unverändert beibehalten. Unabhängig davon wird die Mesantoinbehandlung wie bei medikamentös nicht vorbehandelten Kranken eingeleitet, bis der Patient mindestens während einer Woche 0,3 g Mesantoin pro Tag erhalten hat. Erst jetzt wird die Diphenylhydantoindosis langsam abgebaut, indem in wöchentlichen Abständen für 0,1 g Diphenylhydantoin eine Tablette Mesantoin substituiert wird. Ist die inzwischen eingetretene Anfallsfreiheit durch eine genügend lange Beobachtungszeit sichergestellt, so kann die überhöhte Mesantoin-Dosis vorsichtig, d.h. in monatlichen Abständen um 0,1 g gesenkt werden, bis die minimale (gerade noch genügend wirksame) Antikonvulsivmenge ("Erhaltungsdosis") eruiert ist.
Die Umstellung von Phenobarbital auf Mesantoin erfolgt auf die gleiche Art, mit dem Unterschied, dass der Abbau der Phenobarbital-Dosis noch vorsichtiger durchgeführt werden muss. Man ersetzt daher 0,05 g Phenobarbital durch 0,1 g Mesantoin.

3. Umstellung auf Mesantoin bei Patienten, bei denen die vorher verabreichten Medikamente Nebenerscheinungen verursacht haben:
Umstellung von Diphenylhydantoin auf Mesantoin:
Diphenylhydantoin-Dosis sofort um 0,1 g reduzieren und durch 0,1 g Mesantoin ersetzen, wodurch die Nebenerscheinungen gemildert werden. Da wegen der reduzierten Diphenylhydantoin-Dosis und der noch nicht genügend wirksamen Mesantoin-Menge die Gefahr einer steigenden Anfalllshäufigkeit besteht, muss die Mesantoin-Dosis bei nun gleichbleibender Diphenylhydantoin-Menge rascher aufgebaut werden, d.h. durch wöchentliche Erhöhung um 1 Tablette. Hat der Patient eine Woche

lang 0,3 g Mesantoin zusätzlich erhalten, so wird von der vierten Woche an das Diphenylhydantoin weiterhin abgebaut, indem in wöchentlichen Abständen je 0,1 g durch 0,1 g Mesantoin substituiert werden. (FETTERMAN und FRIEDMAN).

Behandlungsergebnisse:

D. JANZ: "Epileptische Anfälle sind als vitale Reaktionen des Gehirns auf verschiedenartige Beanspruchung des Organismus anderen Reaktionen wie dem Fieber, dem Schmerz, dem Schwindel vergleichbar. Ihre ausgeprägte Neigung zur Wiederholung ist die Grundlage zur Entstehung von Epilepsien, die sich selbst unterhaltend fortschreiten, auch nachdem die aktuellen Anlässe zur Ruhe gekommen sind. Ihre Verteilung über alle Lebensalter, ihre verschiedenartigen Erscheinungsformen, die Möglichkeit ihrer Verursachung durch fast jede Gehirnaffektion, auch im Rahmen primär extrazerebraler Erkrankungen, beteiligt alle medizinischen Disziplinen an diesem Problem, dessen gesundheitspolitische Bedeutung daraus hervorgeht, dass Epilepsien in der Bevölkerung ebenso häufig vorkommen, wie die Zuckerkrankheit oder die manifeste Tuberkulose. Ihre Behandlung ist daher eine dringende und neuerdings auch lohnende Aufgabe, seitdem eine Anzahl hochwirksamer Medikamente zur Verfügung steht, mit denen es gelingt, durchschnittlich 75% komplett anfallsfrei zu erhalten und weitere 15 % soweit zu bessern, dass sie arbeitsfähig werden oder bleiben. Der Erfolg hängt ab, erstens von der Wahl des geeigneten Medikamentes für die entsprechenden Form der Epilepsie. Unter den etwa 50 heute in Deutschland im Handel befindlichen Antiepileptika sind nur wenige notwendig und optimal wirksam. Ihre Indikation richtet sich nicht nach der Ursache, nicht nach dem Alter der Patienten oder der Dauer der Krankheit, sondern nach ihrer jeweiligen klinischen und elektroenzephalographischen Erscheinungsform. Der Erfolg hängt zweitens ab von der Dosis und der Konsequenz der Medikation über Jahre hindurch. Man muss daher mit der Verträglichkeit und den harmlosen, wie den riskanten Nebenerscheinungen der wenigen, notwendigen Medikamente gründlich vertraut sein. Der Erfolg ist letztlich abhängig von der Vorstellung, die man sich vom Wesen der Epilepsie macht.
Wer -- wie früher üblich -- im Anfall eine zwar pathologische, aber zur Entlastung des Organismus notwendige im Grunde unvermeidbare Reaktion sieht, wird unter der Vorstellung vom Anfall als eines natürlichen Ventils für gestaute Energien die Medikation so dosieren, dass nur eine Milderung erreicht wird.
Wer -- wie Klinik und Pathophysiologie es nahelegen -- in der Neigung zur Wiederholung der Anfälle als einem speziellen Ausdruck einer allgemeinen, zu rhytmischer Tätigkeit neigenden Eigenschaft des Zentralnervensystems den entscheidenden Vorgang dafür sieht, dass Epilepsien "in Gang kommen" , wird mit der Vorstellung der Unterbrechung und Entwöhnung die Medikation so einrichten, dass kein Anfall mehr durchkommt. Von einer völligen Ausheilung, die in vielen Fällen, be-

sonders bei Kindern und Jugendlichen möglich ist, wird erst dann die Rede sein, wenn die Anfälle auch ohne Medikamente ausbleiben. Unabdingbar ist allerdings eine gründliche Voruntersuchung und Befragung, um die besonderen Anlässe im Einzelfall zu erfahren und in individueller Beratung behilflich zu sein, sie zu vermeiden."

1853 wurden von LOCOCK die Bromide als Antiepileptika eingeführt; 1912 von HAUPTMANN die Barbiturate.
1932 führte BOLLER das erste Hydantoinderivat Nirvanol = Phenylaethyl hydantoin als Sedativum und Hypnoticum in die Therapie ein. Sein Hauptanwendungsgebiet war die Chorea minor. Wegen der erheblichen Toxizität dieses Präparates, dessen Anwendung vielfach zu tödlichen Zwischenfällen führte, wurde es wieder aus dem Handel gezogen und wird heute nicht mehr angewendet.
1938 wendeten MERRITT und PUTNAM erstmals Hydantoin in grösserem Umfang an, das den Vorzug hat wirksamer zu sein, ohne hypnotischen Effekt auszuüben.
Aus der grossen Fülle, der in der Literatur veröffentlichten Behandlungsergebnisse möchte ich einige, die mir als besonders aufschlussreich erschienen, wiedergeben:
Zunächst soll über Behandlungsergebnisse mit Diphenylhydantoin, zweitens mit 3-Methyl-5,5-phenyl-aethylhydantoin und drittens Ergebnisse einer Kombinationsbehandlung, Diphenylhydantoin mit anderen antiepileptischen Mitteln berichtet werden.
ZIEHEN sieht das Ideal der Epilepsiebehandlung in der ausschiesslichen Anwendung von Diphenylhydantoinpräparaten. Er unterscheidet drei Gruppen von Epileptikern:
" 1. allein mit Diphenylhydantoin optimaler Erfolg zu erzielen, zusätzliches Luminal oder Prominal leistet nichts.
2. zusätzlich zum Diphenylhydantoin Prominal oder Luminal nötig.
3. Zugabe von Diphenylhydantoin zum Luminal oder Prominal ohne Vortei
Zu Beginn jeder Epilepsiebehandlung neben Zentropil (oder Luminal) Entwässerungsstoss: Glyboral 3 X 3 Tabl. pro die. Diuretika! Umstellung von Luminal (Prominal) auf Diphenylhydantoin nicht plötzlich (Status-Gefahr!), sondern im Laufe mehrerer Wochen. Bei allen Epileptikern regelmässige Kontrolle auf Wirksamkeit der Medikamente an Hand eines von jedem Patienten zu führenden Anfallkalenders zwecks Neueinstellung oder Medikamentenwechsel. Diät: Ein Fasttag (Obsttag) in der Woche. Flüssigkeit einschränken. Wenig Salz. Vegetarische Diät! Beim Status epilepticus Polypragmasie am Platz. Am erfolgreichsten Aderlass, beim Erwachsenen bis zu 600 ccm! Ferner Lumbalpunktion mit Lufteinblasung, Mylenhydrat (4-6g) oder Luminal (0,4g i.m.), Calcium, Strophantin, Campher, Coffein, Lobelin, Sauerstoff. Bestes Analepticum im Status: Coramin gleichzeitig i.v. und i. je 5,5 ccm. Dämmerzusrände: Medikamente absetzen: Cardiazol- oder Elektrokrampf."
Bei ihren ersten Behandlungsversuchen (1938) wandten MERRITT und PUTNAM das Natriumsalz des Diphenylhydantoins bei solchen Patienten an, die auf eine Behandlung mit Bromsalzen oder Barbituraten nicht angesprochen hatten. In ihrem ersten Bericht, der 198 Fälle umfasst,

mit Behandlungszeiten von 2 bis zu 11 Monaten, veröffentlichten die Autoren folgende Ergebnisse:

	Grand-mal	Petit-mal	Psychomotorische Aequivalente
Anfallsfrei	68 (58%)	26 (35%)	4
Anfällen stark vermindert	32 (27%)	36 (49%)	2
Anfälle mässig verringert	6 (5%)	3 (4%?)	
Unverändert	12 (10%)	9 (12,3)	

Die bemerkenswereten Erfolge in der Unterdrückung der Anfälle vom Typ Grand-mal in einer Gruppe von bisher erfolglos behandelten Epileptikern waren sehr bemerkenswert. In der Behandlung der Epilepsie vom Typ Petit-mal dagegen waren die Ergebnisse nicht so auffallend. Zahlreiche Veröffentlichungen haben die antiepileptische Wirkung des Diphenylhydantoins ausser jeden Zweifel gestellt. BLAIR (1940) weist jedoch auf die Schwierigkeit hin, die veröffentlichten Ergebnisse untereinander zu vergleichen, da es an Einheitlichkeit im Vorgehen und in der Abstufung der Resultate fehlt. MERRITT und PUTNAM setzen die Bedeutung der von ihnen gebrauchten Ausdrücke "mässig" und "stark vermindert" nicht genau fest; BLAIR und andere (1939) hingegen nehmen folgende Kriterien an:

Anfallsfrei = kein Anfall währen der letzten sechs Wochen.

Stark vermindert = Anfälle um mehr als die Hälfte reduziert.

Mässig verringert = jede Verringerung um weniger als die Hälfte (verglichen mit einer identischen Zeitspanne vor der Behandlung).

Eine Zusammenstellung der bedeutendsten Britischen Berichte über die Behandlung der Epilepsie mit "Epanutin" (Natriumsalz des 5,5-Diphenylhydantoin) bei vorher mit Bromiden und Barbituraten behandelten Patienten wird wie folgt angegeben:

Behandlung der Epilepsia major " grand mal" mit "Epanutin" bei vorher mit anderen Antiepileptika behandelten Patienten.

Autor	Anstalt	Anzahl der Patienten	Anfallsfreiheit oder starke Besserung in %
Blair, Bailey	Cane Hill, Warlingham Park		
Mc. Gregor (1939)	Mental Hospitals	58	60
Blair (1940)	Cane Hill Mental Hospital	20	60

Butter	St. David's Hospital, London	43	63
Coope und Burrows (1940)	Maghull Epileptic Homes, Liverpool	19	89
Frost (1939)	Friern Hospital, London	12	75
Mac Farlane, Baxter, Mitchell (1942)	Colony of Epileptics Bridge of Weit Scotland	78	74
Mc Cartan und Carson (1939)	Bringhton County Borough Mental Hospital	20	90
Tullidge u. Fox	Lingfield Epileptic Colony	63	72
Williams (1939)	National Hospital Queen's Square, London	72	79

Bei den restlichen Patienten wurden "leichte Besserung", "unverändert" oder "Zunahme der Anfallshäufigkeit" vermerkt.

Blair, Bailey und Mc Gregor (1939) betrachten "Epanutin" als ein sehr wirksames antikonvulsiv wirkendes Mittel von geringem depressivem Effekt; dass die von ihnen erzielten Ergebnisse nicht ganz so gut sind wie die von Putnam und Merritt mitgeteilten, wird der chronischen Natur ihrer Fälle zugeschrieben.

Es zeigte sich, dass Epanutin auf die Psyche vieler dieser Patienten einen guten Einfluss hat; sie wurden heiterer und umgänglicher, weniger streitsüchtig, klagten weniger und liessen sich leichter behandeln und beschäftigen.
In der Diskussion über die Wirkung auf den geistigen Zustand der 20 in Cane Hill Mental Hospital behandelten Patienten weist Blair (19[illegible] darauf hin, dass in Anbetracht der chronischen Natur dieser Fälle eine nur relativ geringe Änderung erwartet werden konnte. Trotzdem war bei mehreren Kranken die Besserung beträchtlich; sie waren aufgeweckter und freundlicher, weiniger verdriesslich, zänkisch und selbstsüchtig.

Unter den von Butter (1940) beschriebenen Fällen mit "bedeutender Besserung" befand sich ein Patient, der während der vier Monate vor der Behandlung 26 schwere Anfälle gehabt hatte und keinen in den vier Monaten nach der Behandlung mit optimaler Dosis. Mit einer Ausnahme schien bei allen Patienten der psychische Zustand gebessert zu sein; sie waren heiterer intelligenter, weniger abgeschlossen und hypochondrisch. Selbst in den Fällen, in denen die Anfallhäufigkeit nicht abnahm, erklärten sich die Patienten als zufriedener und aufgeweckter.

Coope und Burrows (1940) geben Einzelheiten über 19 Patienten, denen Epanutin nicht weniger als 9 Monate lang verabfolgt worden war. Die Autoren stellen fest: "seit dem Übergang von der alten Medikation

auf die neue, können von diesen 19 Patienten 13 gut und ohne Übertreibung als vollkommen veränderte Wesen bezeichnet werden, sowohl hinsichtlich der Verringerung der Anfälle, wie auch in Bezug auf ihr allgemeines Wohlbefinden." Mac Farlane und Mitarbeiter (1942) berichten über 73 Fälle, von denen 31 vollkommen anfallsfrei wurden; 5 von diesen waren zur Zeit der Berichterstattung seit mehr als 2 Jahren anfallsfrei geblieben, 2 seit mehr als 18 Monaten, 7 seit mehr als 12 Monaten und 13 seit mehr als 6 Monaten, gerechnet von Beginn der Behandlung mit Epanutin als mit Phenobarbital kombiniert verabreicht wurde.

Die von Mc Cartan und Carson (1939) beobachteten 20 Patienten zeigten beträchtliche psychische Alterationen oder Demenz. Der niedrige Prozentsatz an Besserung wird von Steel und Smith (1939) mitgeteilt und betrifft eine Gruppe von 20 Patienten mit sei langem bestehender Epilepsie und Verblödung.

Bei den Kranken, über die Tullidge und Fox (1942) berichten, handelt es sich um eine Gruppe Jugendlicher, von normaler oder nur wenig zurückgebliebener Intelligenz.

Die von Williams (1939) behandelten 91 Epileptiker stellen unbeeinflussbare, chronische Fälle dar, die auf andere Antiepileptika nicht mehr ansprachen und sich im Durchschnitt während 6 1/2 Jahren in regelmässiger Beobachtung und Behandlung mit anderen Medikamenten befunden hatten.

Williams vergleicht die pharmakologischen Wirkungen des Epanutin mit denjenigen anderer Antiepileptika. Er stellt fest, dass die Beobachtungen auf eine völlig andersartige antikonvulsive Wirkung schliessen lassen als diejenige der Bromide und Barbiturate, die anscheinend durch ihren depressiven Effekt auf das Zentralnervensystem krampfhemmend wirken. Es ist möglich, dass durch die Bromide die Reaktion des Nervensystems gegenüber dem krampferregenden Faktor herabgesetzt wird, während die Hydantoinverbindung die Ursache selbst unterdrücken, ohne die Funktionen des Nervensystems zu beeinflussen.

Zahlreiche Berichte über die Epanutin-Therapie wurden in Amerika veröffentlicht. Unter diesen ist der Bericht von Dickerson (1942) aus dem Caro State Hospital in Caro, Michigan, besonders interessant. Eine Gruppe von 211 Patienten wurde während 2 1/2 Jahren mit Epanutin behandelt und während dieser ganzen Zeit beobachtet. Anscheinend nahm der Grad der Besserung mit der Dauer der Behandlung zu,denn von 45 Patienten, die zwischen 1 1/2 und 2 1/2 Jahren behandelt worden waren, wurde bei 64% die Anfallshäufigkeit bedeutend herabgesetzt, dagegen nur bei 52% von 111 Patienten, die während 6 Monaten bis zu 1 Jahr in Behandlung standen, und nur bei 27% von 55 Patienten mit 6 Monate oder weniger dauernder Medikation.

Die Beobachtungen von KIMBALL und HORAN bei der Behandlung von 152 Kindern mit Epanutin über eine Dauer von 9 bis 12 Monaten werden folgendermassen zusammengefasst:
"Inn 55% der Fälle wird vollkommene Anfallsfreiheit erzielt. Bei

weiteren 20% werden die Anfälle gemildert oder teilweise unterdrückt. Bei 25% tritt nur geringe oder gar keine Besserung ein." Die Autoren sind der Ansicht, dass die Epanutin-Behandlung neben der krampfhemmenden Wirkung noch andere günstige Einflüsse ausübt. Charakter und geistiger Zustand zeigen eine auffallende Veränderung, die noch eindrücklicher ist, wenn vorher starke Sedativa verabfolgt werden. Gedächtnis und Konzentrationsfähigkeit sind deutlich gebessert; innerhalb weniger Wochen stellt sich ein Gefühl der Ruhe und Sicherheit ein und das Interessen an der Gemeinschaft erwacht von neuem.

PULLAR - STRECKER bezeichnet Epanutin in einem Artikel über "Epilepsie in der allgemeinen Praxis" als ein enrgisches antikonvulsiv wirkendes Mittel, das nahezu keine hypnotische Wirkung besitzt. Der Autor bevorzugt eine Kombination von Epanutin mit Phenobarbital, da diese "besser verträglich und weniger toxisch ist und die Vorzüge beider Medikamente zu vereinigen scheint."

D. JANZ hat bei 85 mit Diphenylhydantoin behandelten Patienten 54 Fälle mit gutem und 31 Fälle mit nur wenig befriedigendem Resultat gesehen. Verfasser lehnt eine allgemeine Verwendung von Kombinationspräparaten mit Barbitursäuren ab und verlangt eine individuelle Einstellung mit Hydantoinpräparaten in der Klinik.

ROMMELSBACHER konnte bei 12 von 20 mit Comital behandelten Epileptikern eine Reduzierung der durchschnittlichen monatlichen Anfallszahl von 50 - 90% erreichen, bei 7 anderen Kranken war Comital den Barbituraten noch überlegen und nur bei einem Patienten unterlegen. Bei 3 Patienten wurden grosse Anfälle und Absencen gemildert. Die Kombinationspräparate erwiesen sich im allgemeinen erfolgreicher Comital allein.

H. WILD und G. HEINE behandelten 100 Epileptiker mit Comital und Comital-L . Die Dosierung betrug anfänglich 3 mal tägl. 1 Tabl. Comital, später unter individueller Anpassung 1 - 6 Tabl. tägl. Das stärker wirksame Comital-L wurde da gegeben, wo Comital nicht ausreicht, ferner zur Zeit gehäufter Anfälle z.B. vor und während der Menses. Von diesen 100 so behandelten Epileptikern wurden 43 anfallsfrei, 19 zeigten weniger als 1/4 der früheren Anfallszahl, 20 weniger als 1/2 der früheren Anfallszahl, bei 11 Kranken konnte nur eine Verminderung der Anfallstärke und bei 7 Patienten kein Einfluss beobachtet werden.

W.L. WEINLAND berichtet über Behandlungsergebnisse bei Epileptikern in der Anstalt Bethel mit Diphenylhydantoin, das in den meisten Fällen mit Luminal kombiniert und nicht höher als 0,3 g p.d. dosiert wurde. Eine optimale Wirkung konnte nur in einem individuell empirisch ermittelten Verhältnis von Diphenylhydantoin und Barbiturat erzielt werden. Durch geringe Veränderungen der Kombination können nach längerer Zeit wieder auftretende Anfälle kupiert werden. Nur auf Luminal und nicht auf Diphenylhydantoin sprachen nur 3 - 5% der Erkrankten an. Die Kombinationspräparate, die in einer Tablette

0,05 g Diphenylhydantoin und 0,1 g Barbitursäure enthalten, entsprächen nur in den seltensten Fällen den klinischen Gegebenheiten, da bei einer Tagesdosis von 3 Tabletten die Hydantoindosis unter dem durchschnittlichen Wirkungsniveau läge, während andererseits die durchschnittliche erforderliche barbitursäuremenge dabei erheblich überschritten würde.

POLSTORF stellte 42 Anstaltskranke, die bisher mit tägl. 1 -2 Tabl. Luminal behandelt wurden zunächst auf Comital-L später auf Comital um. Bei 19 Kranken wurde im Vergleich zu Luminal die Anfälle unter Comitl-L seltener. Bei 6 Patientem blieben die Anfälle gleich zahlreich und wurden bei 19 Patienten häufiger. Verfasser rät, obwohl nach diesem Ergebnis die antikonvulsive Wirkung des Luminals grösser als die des Diphenylhydantoins ist, sie dort anzuwenden, wo das Luminal eine ungünstige Wirkung auf die Psyche zeige.

G. KALMANN u. B. HORANYI-HECHST berichten über ihre Beobachtungen bei 57 Epileptikern mit grossen Anfällen. Die Kranken, die sich gegenüber den bisherigen Behandlungsmethoden ziemlich resistent verhielten wurden mit Diphenylhydantoin-Na behandelt. Hier konnte es bei einem Drittel der Fälle zur Heilung und bei einem weiteren Drittel zu einer wesentlichen Besserung kommen. Die übrigen Patienten blieben unbeeinflusst.

LENNOX berichtet über die medikamentöse Behandlung der Epilepsie bei Kindern. Etwa 7% aller Kinder in den ersten 5 Lebensjahren haben Krämpfe. Hierbei handelt es sich in den meisten Fällen lediglich um eine Reaktion auf Fieber oder Infekte. Verfasser gibt bei generalisierten Jackson- und psychomotorischen Anfällen Dilantin. Kleine Anfälle, Absencen, vereinzelt klonische Zuckungen und Anfälle von plötzlichem Tonusverlust sprechen dagegen am besten auf Tridion an. Treten grosse und kleine Anfälle gleichzeitig auf, so könnten Tridion, Dilantin und Luminal auch gemeinsam verabreicht werden.

Auch über die Behandlung der Epilepsie mit 3-Methyl-5,5-Phenylaethylhydantoin (Mesantoin) liegt ein umfangreiches und ausführliches Schrifttum vor.

AIRD, CARTER, CLEIN, DAVID, FETTERMAN, GIBBS, KOZOL, LENNOX u.a. bezeichnen Mesantoin als wirksamer und weniger toxisch als Diphenylhydantoin. BRAUN jedoch hält Mesantoin für den wenigst wirksamen aller Hydantoinpräparate. R. DREYER berichtet in seiner Arbeit "Erfahrungen mit Mesantoin" wie folgt:
"Wir wandten Mesantoin in einem Zeitraum von 2 Jahren bei über 120 Kranken an. In der vorliegenden Arbeit haben wir 88 Fälle ausgewertet. Es handelt sich dabei ganz überwiegend um schwere Epilepsien mit fast täglichen Anfällen, die mit den anderen üblichen Mitteln nicht gebessert werden konnten. Diagnostisch nahmen wir bei 54 Fällen eine symptomatische Epilepsie an. Nach dem Geschlecht teilen sich die Fälle in 57 Männer und 31 Frauen auf. Das Durchschnittsalter betrug 21 Jahre. Den Anfallstypen nach differenziert, sind das Material folgendermassen: reine Grand-mal-Epilepsie (grosse Anfälle) 38; typische Petid-mal-Epilepsie (kurz dauernde Absencen) 2 (hirnelektrisch entsprechender Befund mit massenhaften Absencen); psychomotorische Epilepsien 6; Kombinationsformen 38, überwiegend grosse Anfälle mit Dämmerattacken und

grosse Anfälle mit häufigen Absencen.
Wir verordneten zumeist 4 - 6 Tabl. , bei schweren Fällen auch 8 Tabl. und erhöhen die Dosis nur vereinzelt auf 10 Tabl. In entsprechend gelagerten Fällen kombinierten wir mit kleinen Phenobarbital- oder Diphenylhydantoin-Dosen oder geben alle drei Medikamente zusammen wie z. B. : 2 X 2 oder 3 X 2 Mesantoin, 3 X 1/2 Tabl. Diphenylhydantoin (1 Tabl. 0,1g : 0,05g) und 1/2 Tabl. Phenobarbital (1 Tabl. 0,1g: 0,05g). Durch diese Kombinationen sind noch Besserungen zu erzielen, wenn Mesantoin allein auch in höheren Dosen nicht zum Ziele führt. Wir sind mit BOLLER u.a. der Ansicht, dass die einzelnen Komponenten einer solchen Kombinationstherapie synergistisch zu wirken scheinen. Bei der Mesantoin-Behandlung ist aber, wie HOFF mehrfach betonte, immer zu berücksichtigen, dass die Möglichkeiten eines Medikaments erst dann erschöpft sind, wenn auch bei subtoxischen Dosen die Anfälle nich ausbleiben. Es gilt also bei der sich oft über Monate erstreckenden Einstellung die Geduld nich zu verlieren."
Verfasser kommt nun zu folgendem Behandlungsergebnissen:
"Die bei dem nicht auslesefreien Material mit allem Vorbehalt durchgeführte und nur zur allgemeinen Orientierung gedachte prozentuale Auswertung des Erfolges ergab:
anfallsfrei über 1/2 Jahr und länger 9% (8 Fälle); Reduzierung der Anfallshäufigkeit um die Hälfte und mehr 26% (23 Fälle); mässige Wirksamkeit 24% (21 Fälle); keine Besserung 41% (36 Fälle). Ein Vergleich dieser Zahlen mit den Ergebnissen anderer Autoren ist nicht ohne weiteres möglich, da es sich, wie gesagt, fast durchwegs um sehr schwere Fälle handelt, von denen sicher ein grosser Teil zu den Epileptikern gehört, deren Zustand zur Zeit auch bei Erschöpfung aller bekannten Behandlungsverfahren nicht gebessert werden konnte. Aus der Art des Materials erklärt sich wahrscheinlich der relativ hohe Prozentsatz von Misserfolgen im Gegensatz zu anderen, insbesondere amerikanischen Autoren. Eine gute Wirksamkeit zeigte Mesantoin auch in unserem Material bei der reinen Grand-mal-Epilepsie. Anfallsfrei wurden 21%, gut gebessert 36,8% insgesamt erzielten wir ein positives Ergebnis bei 57,8%. Anfallsfreiheit im obengenannten Sinne erreichten wir nur bei der Grand-mal-Epilepsie. Ein grosser Teil dieser unter der Mesantoin-Behandlung anfallsfrei gewordenen Patienten blühte regelrecht auf, wurde frisch und leistungsfähig. Von den Kombinationsformen wurden die Kranken bei denen grosse und psychomotorische Anfälle zusammen auftraten, eindeutig besser und nachhaltiger beeinflusst, als die Patienten mit grossen und kleinen Anfällen. Die zwei typischen Absence-Epilepsien sprachen überhaupt nicht an, wohingegen von den sechs reinen psychomotorischen Epilepsien drei gut gebessert wurden. Insgesamt decken sich demnach unsere Erfahrungen bei den einzelnen Anfallsformen mit den besonders im ausländischen Schrifttum niedergelegten Ergebnissen."
Im Folgenden geht Verfasser ausführlich auf die Nebenwirkungen bei der Mesantoin-Behandlung ein und empfiehlt allen, die mit Mesantoin arbeiten gut mit diesem vertraut zu sein, um Komplikationen rechtzeitig begegnen zu können.
"Zunächst zeigt Mesantoin im Gegensatz zu Diphenylhydantoin, besonder

zu Beginn der Behandlung, einen hypnotischen Effekt. 17% unserer Kranken klagten über leichte bis deutliche Müdigkeit. Diese ist in der Regel harmlos. Sie lässt sich durch Reduzieren der Dosis oder, wenn Beibehaltung der Dosis oder sogar eine Erhöhung erforderlich ist, durch kleine Coffeingaben gut beeinflussen. Ausgeprägt kann der hypnotische Effekt vorübergehen bei Umstellung von Diphenylhydantoin auf Mesantoin sein, wenn Diphenylhydantoin hoch dosiert wurde (3-4 Tabl.). Stellt sich erst später eine auffallende und zunehmende Müdigkeit ein so ist sie immer ein ernst zu nehmendes Symptom. Häufigere Blutbildkontrollen und sorgfältige klinische Überwachung werden dann erforderlich. Vor Beginn einer Mesantoin-Behandlung ist es notwendig, ein Blutbild anzufertigen, besonders dann, wenn lange Zeit vorher mit anderen Hydantoinkörpern behandelt wurde.
Zu Beginn zeigt sich deutlich eine Eosinophelie, die sich in der Regel wieder zurückbildet. Eine leichte Leukopenie sieht man sehr oft. Diese hat unserer Ansicht nach nichts zu sagen, solange nicht eine toxische Granulierung der Neutrophilen und eine ausgeprägte konstante Linksverschiebubung komplizierend hinzukommt. Wir haben ein Absinken der Leukozyten bis auf einen Wert von 2000 abgewartet ohne einen ernsten Zwischenfall erlebt zu haben. Es empfiehlt sich, nie einen Leukozytenwert zur Grundlage weitreichender Massnahmen zu machen, sondern alle paar Tage zu kontrollieren. Bleibt der Wert konstant unter 3000, dann ist die Dosis zu reduzieren oder ein anderes Mittel anzuwenden.Auch eine im Laufe der Behandlung auftretende toxische Granulierung der Neutrophilen ist für sich ohne Belang. Eine eindeutige Linksverschiebung sahen wir bei 11 Fällen. Diese ist immer ein ernstes Zeichen, zwingt aber nicht stets zum sofortigen Handeln. Erst wenn der Befund bei mehreren Kontrollen unverändert ist oder sich noch stärker ausprägt, muss man Mesantoin absetzen. Meist tritt eine Linksverschiebung nicht isoliert auf. Gleichzeitig festzustellende weitere Nebenwirkungen zwingen zu einem Umsetzen von Mesantoin auf andere Antiepileptika. Ein leichtes Absinken des Hämoglobinspiegels konstatierten wir bei 20 Fällen. Wir legten dem aber keine besondere Bedeutung bei und verfolgten nur um so aufmerksamer die Höhe des Hämoglobinwertes."
Im weiteren Verlauf der Arbeit berichtet Verfasser weiter über Nebenwirkungen der Mesantoin-Behandlung und erwähnt zunächst allergische Reaktionen. So sei es in 6 Fällen zu einem flüchtigen Exanthem ohne Fieber gekommen. 4 Patienten hatten Juckreiz ohne sichtbare Effloreszenzen, weitere 4 Kranke Perästhesien vornehmlich an den Händen, 1 Fall mit Zungenbrennen, 2 Fälle Stomatitis aphtosa und in 1 Fall trat eine deutliche Pigmentierung am Stamm auf. Die Exantheme traten fast immer nach 8 Tagen auf und verschwanden nach 1 bis 2 Tagen, wenn die Dosis verringert oder Mesantoin abgesetzt wurde. Sie seien unabhängig von der Dosis aufgetreten. Nach einer Pause von 8 bis 14 Tagen wurde erneut unter hohem Calziumschutz mit der Mesantoin-Behandlung begonnen in besonders vorsichtiger Dosierung. (1. Woche 1/4 Tabl., 2. Woche 1/2 Tabl., 3. Woche 3/4 Tabl. u.s.w.).
"Wenn während einer Mesantoin-Behandlung hohes Fieber, Lymphdrüsenschwellungen, Exantheme, anginöse Beschwerden, sowie Bronchitis und

Kolitis u.s.w. und ein dem Grad des Infektes nicht entsprechendes, schwer verändertes Blutbild mit ausgesprochener Linksverschiebung und Thrombopenie auftreten, ist Mesantoin sofort abzusetzen und darf nicht, auch nach einigen Wochen und Monaten nicht, wieder gegeben werden. Wird das befolgt, sind keine fatalen Ausgänge zu befürchten."

Verfasser konnte beobachten, dass es im Laufe der Mesantoin-Behandlung, genau wie bei der Behandlung mit Diphenylhydantoin zu einem Nachlassen der Wirksamkeit gekommen ist, nur wesentlich seltener. Auch waren Nebenerscheinungen, wie Zahnfleischhypertrophie, Diplopie, Ataxie seltener. Magendarmbeschwerden treten bei Mesantoin wesentlich seltener auf als bei der Diphenylhydantoin-Behandlung. Jedoch konnte Autor mit Diphenylhydantoin in den üblichen Dosen (nicht über 3 Tabl. p.d.) keine so schweren Komplikationen wie bei Mesantoin bei der Behandlung von tausenden von Krampfkranken beobachten. Ebenfalls konnte kein sicher auf Diphenylhydantoin zurüchzuführender Todesfall beobachtet werden.

O. HALLEN berichtet über Behandlungsergebnisse bei 84 Fällen, die teilweise über 2 Jahre mit Mesantoin behandelt wurden. 55 Kranke wiesen eine genuine, die übrigen eine symptomatische Epilepsie auf. Um die Erfahrungen möglichst breit zu fundieren, wurden nicht nur Kranke mit grossen generalisierten Krämpfen, sondern auch solche, mit epileptischen Äquivalenten jeder Art und mit Jackson-Anfällen behandelt. Von den 84 behandelten Kranken wiesen 26 nur grosse generalisierte Anfälle auf. Bei 13 Patienten wurde völlige Anfallsfreiheit erreicht, 3 Fälle konnten wesentlich gebessert werden, 6 Kranke zeigten immerhin eine merkbare Beeinflussung der Anfallshäufigkeit. In 4 Fällen blieb die Behandlung ohne Erfolg. Den Misserfolg bei den 4 Patienten erblickt Verfasser in dem Umstand, dass sie nur mit einer geringen Menge, 2 - 4 Tabl- tägl- behandelt wurden. Nach Erhöhung der Dosis auf tägl. 7 - 8 Tabl. konnten 3 Patienten völlig anfallsfrei gehalten werden, der 4. Kranke wurde wesentlich gebessert. Die Erfahrungen des Verfassers bestätigen die in der Literatur durchwegs vertretene Ansicht, die Domäne der Mesantoin-Behandlung seien Granmal-Anfälle. Über die Behandlungsergebnisse bei den kleinen epileptischen Anfällen berichtet Verfasser, dass von 15 Patienten 6 völlig anfallsfrei wurden, bei einem Kranken stellten sich die Anfälle seltener ein, in 6 Fällen war eine Beeinflussung nicht festzustellen und bei einem Kranken traten die Anfälle, trotz hoher Dosierung (10 Tabl. tägl.) sogar vermehrt auf.
Von den 6 behandelten Kranken mit Jackson-Anfällen, von denen 5 täglich mehrere Anfälle erlebten, wurde in keinem Fall ein Versagen der Therapie beobachtet.
Zusammenfassend berichtet HALLEN wie folgt:
"63 Fälle (77,8%) zeigten eine krampfhemmende Wirkung des Präparates, 18 Fälle (22,2%) blieben unbeeinflusst. Von den 84 Kranken blieben 37 (45,7%) unter der Einnahme des Medikamentes völlig anfallsfrei, 16 (19,8%) waren wesentlich gebessert. Neben diesen 53 befriedigend beeinflussten Fällen (= 65,5%) stehen 10 (12,3%) unbefriedigend gebesserte und 18 Misserfolge (22,2%).

Bei 3 weiteren Kranken wurde das Medikament wegen Intoxikationserscheinungen abgesetzt. Ein grosser Teil der Fälle war zuvor schon mit anderen Antiepileptika, vor allem mit Barbituraten, weniger erfolgreich behandelt worden."

HALLEN beobachtete bei 32 Kranken Nebenerscheinungen, die durchweg den aus der Literatur bekannten entsprachen. 3 Patienten zeigten ein schwerwiegendes Vergiftungsbild bei einer Dosierung von 7 - 8 Tabl. p.d., wobei sich eine zerebellare Ataxie einstellte, die zur Bettruhe zwang. Nach Reduzierung der Dosis unter späterer vorsichtiger Steigerung klangen die Beschwerden aber wieder ab. Als gefährlichste Komplikation erwähnt HALLEN aplastische Anämien. In einem Fall kam es zur Knochenmarksatrophie und um letalen Ausgang.

H. W. KLOPP berichtet über Behandlungsergebnisse mit Mesantoin bei 38 Epileptikern, die bis zu 25 Monaten in klinischer bzw. poliklinischer Überwachung standen. Es gelang bei 10 Kranken mit einer täglichen Dosis von 0,2 - 0,6g über mehrere Monate hinweg Anfallsfreiheit zu erzielen. 12 Fälle konnten hinsichtlich schwere und Häufigkeit der Anfälle wesentlich gebessert werden, in 5 Fällen kam es lediglich zu einer leichten Besserung. Im allgemeinen (jedoch nicht regelmässig) ging der therapeutische Erfolg der ursprünglichen Schwere des Krankheitsbildes, gemessen an der Anfallshäufigkeit, parallel. Die grösste Wirksamkeit zeigte sich gegenüber den grossen Anfällen. Eine symptomatische Epilepsie blieb bisher therapieresistent, bei erfolgreicher Behandlung der grossen (sympt.) Anfälle waren residuäre, herdbedingte sensible und motorische Reizerscheinungen mehrfach nicht zu beeinflussen. Kleine Anfälle wurden in der Regel gut gebessert z.T. auch ganz beseitigt. Gegenüber Absencen war der Erfolg weniger befriedigend. Sie traten auch dann noch auf, wenn gleichzeitig grosse Anfälle günstig beeinflusst werden konnten. Eine Wirkungsminderung nach ursprünglichem Behandlungserfolg wurde nicht beobachtet. Irgendwelche Besonderheiten bei den einzelnen Altersstufen vom 10. biz zum 50. Lebensjahr und bei den verschiedenen Geschlechtern ergaben sich nicht. 4 X traten Komplikationen auf, davon wurde bei einer Kranken wegen einer akuten aplastischen Anämie, in einem anderen Fall wegen lästiger Ermüdungserscheinungen eine andere Behandlung notwendig. Bei den beiden anderen Patienten mit Schwindelerscheinungen, bzw. Ermüdungssymtomen liessen sich die Beschwerden durch eine andere Dosierung beseitigen. Unter Kombination mit anderen Präparaten, auch mit Hilfe anderer Hydantoinpräparate, konnten die Behandlungsergebnisse in verschiedenen Fällen noch gebessert werden. In einem weiteren Bericht von H.W. KLOPP werden Ergebnisse der Mesantoin-Behandlung bei 57 Epileptikern gezeigt, die sich auf 39 Monate erstreckten:
'28 X gelang es, das Auftreten der Anfälle über längere Zeit hinweg -- bei 10 Kranken bereits mehr als 2 Jahre -- zu verhindern. Bei 21 Kranken konnte eine wesentliche, bei 5 Kranken eine leichte Besserung erzielt werden. 3 X blieb ein Erfolg aus, in 4 Fällen machten Nebenerscheinungen eine andere Therapie notwendig. Unsere Erfahrung bestätigt erneut die bereits bekannte, besonders günstige Wirkung von Mesantoin

bei der Behandlung grosser Anfälle; in einzelnen Fällen traten jedoch auch petits maux und Absencen seltener oder gar nicht mehr auf. Bei besonders schweren Krankheitsbildern mit hoher Anfallsfrequenz gelang es auch mit Hilfe höherer Tagesdosen (bis 0,8g) nicht, das Auftreten von Anfällen vollständig zu verhindern. Dagegen war bei mittelschweren Fällen stets ein sehr guter Erfolg zu erzielen. Die Behandlung wurde zumeist allein mit Mesantoin durchgeführt, vereinzelt bewährte sich eine Kombination mit kleinen Barbitursäuredosen oder anderen Hydantoinpräparaten. Als besonders günstiger Erfolg erschien es uns, dass in 6 Fällen das erneute Auftreten eines Status epilepticus verhindert werden konnte. Ausserdem ist die komplikationslose Gabe des Mesantoin während einer Schwangerschaft hervorzuheben, worauf auch LOSCALZO hingewiesen hat. Während Mesantoin bei der Mehrzahl der Kranken keinerlei Beschwerden verursachte, klagten 7 Kranke über Verdauungsträgheit und Abnahme des Appetits. Bei einem Kranken trat Müdigkeot auf. Zwei Kranke mit einer symptomatischen Epilepsie - es handelte sich in beiden Fällen um schwere Hirnschäden - berichteten über unangenehme, zum Teil herdbedingte Nebenerscheinungen. Bei einem 17 jährigen Mädchen entwickelte sich unter Mesantoin im Anschluss an eine beiderseitige submaxilläre und auriculäre Drüsenschwellung ein allergisches Exanthem mit Veränderung der weissen Blutbestandteile. Schwere aplastische Blutveränderungen wurden seit unserem ersten Bericht nicht mehr beobachtet.
Eine möglichst regelmässige Nachuntersuchung mit Kontrolle des Blutbildes ist erforderlich.- Eine Gewöhnung an das Medikament war nicht festzustellen. Eine fortlaufende Behandlung - unter Umständen mit reduzierter Tagesdosis - ist notwendig, andernfalls muss mit dem erneuten Auftreten von Anfällen gerechnet werden.

Die therapeutische Wirkung des Mesantoins wurde von A. SUBIRINA und L. OLLER-DAURELLA in 25 Fällen geprüft, bei denen die bisherige Behandlung mit den übrigen Antiepileptica ohne Effekt geblieben war.

Bei grossen Anfällen bewährte sich eine Mesantoin-Luminal-Medikation; bei epileptischen Äquivalenten eine solche von Mesantoin und Prominal und bei Petit mal- Anfällen eine Therapie mit Tridion. Aber auch bei Versagen von Tridione bei den Petit mal-Anfällen seien mit einer Mesantoin-Prominal-Kombination oft noch beachtlicher Erfolge zu erzielen.

Bei der Behandlung von Kranken mit grossen Anfällen kontte D.P. JONES mit Mesantoin in 40% eine gute, in 32% eine einfache Besserung erzielen; 27% der Kranken blieben unbeeinflusst. Bei psychomotorischer Epilepsie wurde in 31% eine gute, in 31% eine einfache Besserung erzielt; 20% blieben unbeeinflusst. Wegen der Toxizität dürften nur nichtallergische Patienten zur Behandlung mit diesem Mittel ausgewählt werden.

W.S. LITTLEJOHN, S.C. LITTLE und C.D. Mc LALLEN:

Grosse psychomot. und fokale Anfälle, Petit mal, Myoklonien und Akinesen wurden mit Mesantoin behandelt. Es wurden erzielt:

64% Besserung, 15,2% Verschlechterung, 20,8% Erfolglosigkeit. Die

schlechteste Wirkung des Mesantoin wurde im ersten Lebensjahrzehnt, die beste im zweiten beobachtet. Geschlecht und Rasse wirkten sich nicht aus . Je abnormer das EEG vor der Mesantoin'Medikation und je länger die Anfälle bestanden, umso schlechter waren die Erfolgsaussichten.

So widerspruchsvoll die Ergebnisse der Hydantoinbehandlung der Epilepsie auch sind, so viel Übereinstimmendes konnte festgestellt werden. Nach der Einführung der Hydantoine in die Therapie durch MERRITT und PUTNAM wurde von einer grossen Anzahl Autoren die antiepileptische Wirkung dieser Mittel bestätigt. Es wurde festgestellt, dass die Hydantoinpräparate eine stärkere antiepileptische Wirkung als Luminal besitzen. Es muss allerdings erwähnt werden, dass von einzelnen Autoren (DAVIDSON, SUTHERLAND, JVES und BRAUN) gegenteilige Beobachtungen vorliegen. FETTERMANN u.a. haben festgestellt, dass die Hydantoinpräparate auch dort nicht versagen, wo vorher andere Antiepileptica erfolglos angewandt wurden. Ausserdem wurde bei der Hydantoinbehandlung der Epilepsie bei vielen Kranken eine günstige Wirkung auf die Psyche und das Bewusstsein beobachtet. Über den Einfluss der Hydantoinkörper auf das pathologische EEG bei der Epilepsie liegen unterschiedliche Untersuchungsergebnisse vor. Einige Autoren beobachteten eine Parallelität zwischen klinischer Besserung und EEG-Befund, (Hans HOFF und Herma HOFF u.a.), andere konnten wiederum trotz klinischer Besserung keinen Einfluss der Hydantoinkörper auf das EEG feststellen (FETTERMANN und VICTOROFF).

Fast übereinsimmend wird von den Autoren berichtet, dass die Hydantoinmedikation bei den Kranken mit Grand-mal und Jackson-Anfällen und solchen mit psychomotorischen Anfällem am erfolgreichstenist. Während Kranke mit kleinen Anfällen, Absencen, vereinzelt myoklonischen Zuckungen und Anfällen von plötzlichem Tonusverlust weniger erfolgreich mit Hydantoinen beeinflusst wurden. JANZ, ROMMELSBACHER u.a. konnten eine Umwandlung der grossen in kleone Anfälle während der Hydantoinbehandlung beobachten. Häufig wird eine Kombination der Hydantoine mit anderen antiepileptischen Medikamenten, insbesondere mit Luminal empfohlen. COHEN, SHOWSTACK und MYERSON berichteten 1940 über eine Kombinationsbehandlung der Epilepsie mit Barbituraten und Hydantoinen. Sie beobachteten, dass die antikonvulsive Wirkung, sowohl des Dilantins als auch des Luminals sich durch eine kombinierte Anwendung beider wesentlich verstärken liess. Während Phenobarbital allein die Anfallshäufigkeit um 68% herabsetzte, Dilantin allein aber keineswegs einen so häufigen Effekt zeigte, konnte bei einer kombinierten Anwendung von Phenobarbital und Dilantin eine Gesamtanfallsminderung von 81% festgestellt werden, wobei die im Kombinationspräparat enthaltene Phenobarbitalgabe allein die Anfallshäufigkeit nur um 50%, die Einzeldilantingabe sich nur um 6% reduzierte. Auch BOLLER und BLAIR stellten aus der Kombination beider Mittel eine synergistische Wirkung fest. Weiterhin lassen sich durch diese Kombination einmal die nachteiligen Nebenwirkungen beider

Gruppen weitgehend vermeiden, da man die einzelnen Anteile der Kombination niedriger dosieren kann, als auch die Umstellungsschwierigkeiten vermindern, die in einzelnen Fällen kriesenhaften Charakter annehmen können (KOHLHEPP, ARNOLD und ULRICH u.a.).

Es liegen jedoch auch Berichte über Fälle mit Luminalüberempfindlichkeit vor, die eine Kombination mit Luminal ungünstig erscheinen lassen. Weiterhin liegen unterschiedliche Berichte über eine Kombination von Mesantoin mit Barbituraten vor. H.L. KOZOL west darauf hin, dass die Soporwirkung des Mesantoins eine Kombination mit Barbituraten verbietet. Demgegenüber berichten eine ganze Anzahl Autoren über eine günstige Wirkung einer Kombination von Mesantoin und Phenobarbitals, vor allem des Hydantals, bei der Epilepsie (STÄHLI, SOLMS, WALLENTIN u.a.). SOLMS u. WALLENTIN regen jedoch an, individuell zu testen, ob eine Kombination mit Barbitursäurepräparaten eine erhohte Wirkung haben. Nach ROMMELSBACHER erwiesen sich die Kombinationspräparate von Luminal und Hydantoinen im ganzen gesehen günstiger als die Hydantoine allein. Da Phenurone und Mesantoin eine gute Wirksamkeit bei der psychomotorischen Epilepsie zeigten, können beide Mittel auch kombiniert angewendet werden. Ausserdem können die nachteiligen Nebenwirkungen beider Mittel durch eine solche Kombination vermindert werden (GIBBS, EVERETT und RICHARDS).

Besonders erfolgreich erwies sich bei der Behandlung grosser Anfälle, Jackson-Anfälle und psychomotorischer Äquivalente auch eine Kombination von Mesantoin und Dilantin (FETTERMANN). Auch LUND und NORGAARD wandten Mesantoin und Diphenylhydantoin kombiniert an.

Eine Kombination von Hydantoinen und Tridion wird bei solchen Kranken mit Erfolg angewandt, die an grossen Anfällen und gehäuften kleinen Anfällen leiden (HOFF). FORSTER dagegen vertritt die Ansicht, dass man sich in der Therapie nach dem grösseren Übel richten solle, würden beide Übel vergesellschaftet auftreten.

Auch die Kombination von Hydantoinkörpern mit Bor zeigte eine gute antiepileptische Wirkung. Dieser Effekt kann dadurch erklärt werden, dass zur Ausbildung des epileptischen Krankheitsbildes neben der Tendenz zu erhöhter zentraler Krampfbereitschaft, eine Wasserretention erforderlich ist. Um dieser Erkenntnis gerecht zu werden, müsse die Therapie der Epilepsie einmal die Krampfbereitschaft herabsetzen (mit Hydantoinen, Luminal, Oxazolidin-dion-derivaten u.a.) und zum anderen für die Entwässerung sorgen (PAKESCH und GRINGSCHEGL).

Die Hydantoinmedikation bei anderen Erkrankungen:

D. JANZ, F. BAHNER beobachteten anhand pharmakologischer unt toxikologischer Untersuchungen, sowie eines Patientengutes von 43 Fällen im Laufe von 2 Jahren, dass bei der Verabreichung des Präparates Pesomin ein gewichtsvermindernder Effekt zu beobachten war. Pesomin eignet sich für klinische, wie für ambulante Behandlung, da es sich

bei einschleichender Medikation selbst in hohen Dosen über lange Zeiträume eingenommen als weitgehen nebenwirkungsfrei erwiesen hat. Die grössten beobachteten Gewichtsabnahmen betrugen 22,5 kg in 7 Monaten und 18 kg in knapp 4 Monaten. Der Wirkungsmechanismus des Medikamentes, der bisher nur aus den Eigenbeobachtungen der Patienten und den Selbstbeobachtungen der Autoren geschlossen werden kann, beruht nicht wie bei den anderen Präparaten gleicher Indikation in einer Veränderung perpherer Stoffwechselfunktionen, sondern in der direkten Beeinflussung der zentralen Regulation (Wandel der Appetitsqualitäten, Abnahme des Hungegefühls, gelegentlich auch Zunahme des Bewegungsdrangs).

Weiterhin wurden Hydantoinpräparate bei der Behandlung des Ulcus ventr. et duodeni mit Erfolg angewendet.

A. SHAPER berichtet über die erfolgreiche Anwendung der Hydantoinkörper bei der Chorea minor, sowie beim Parkinsonismus. Ausserdem wurde auch die genuine Trigeminusneuralgie erfolgreich mit Diphenylhydantoin-Na behandelt (BERGOUIGNAN).

Trotzdem aber ist und war das Hauptanwendungsgebiet der Hydantoine die Epilepsie und dürfte es wohl auch weiterhin bleiben.

Die Hydantoinpräparate:

Anirrit	5 Methyl-5-(1,2-dibrom-2-phenyl)-aethyl-hydantoin 0,18 3 Acid.-phenyl-aethylbarbit. 0,02
Antisacer comp.	5,5-Diphenylhydantoin 0,1 + Acid. phenyl-aethylbarbit. 0,025 + Kal.bromat. 0,4 + Coffein.Citric. 0,0125 + Atropin.sulfuric. 0,00025
Antisacer comp. pro infantibus	Natr. diphenylhydantoin. 0,05, Atropin. sulfur. 0,0002, Coffein. citr. 0,01, Kal. brom. 0,2, Acid. phenylaethylbarbitur. 0,025
Apydan	Brom 0,25 + Acid.phenylaethylbarbitur. 0,035 + 5,5-Diphenylhydantoin 0,07 + Coffein 0,06
Citrullamon	5,5- Diphenylhydantoin-Na 0,075
Comital	Prominal 0,1 + 5,5-Diphenylhydantoin 0,05
Comital-L	Prominal 0,05 + Diphenylhydantoin 0,05 + Luminal 0,05

Glyboral mite	Bor-Calcium 0,4 + 5,5-Diphenylhydantoin 0,04
Glyboral forte	wie Glyboral mite + Kal.brom. 0,2 + Acid.phenylaethylbarbitur. 0,03
Mesantoin	3-Methyl-5,5-phenylaethylhydantoin 0,
Neo-Citrullamon	a-Amino-d-diphenylhydantoylvaleriansäure 0,05
Zentronal	5,5-Diphenylhydantoin 0,1 + acid. phenylaethylbarbitur. 0,015
Zentronal copositum	5,5-Diphenylhydantoin 0,1, Acid. phenylaethylbarbitur. 0,03, Coffein. pur 0,015, Dimethylamino-phenyl-dimethyl-pyrazolon, Hämatoporphyrin-Nencki 0,0
Zentropil	5,5-Diphenylhydantoin 0,1

Ausser diesen meist in Deutschland verwendeten Hydantoinpräparaten gibt es noch eine grosse Zahl ausländischer Präparate, die sich aber kaum von den deutschen Präparaten unterscheiden.

Zusammenfassung

Hydantoine nennt man die Derivate des Glykolyl-Harnstoffs. 1907 von BILZ entdeckt, wurden sie 1938, nach umfangreichen Untersuchungen über die Erregbarkeit der Hirnrinde bei Katzen, Von MERRITT und PUTNAM in die Epilepsiebehandlung eingeführt.

Einleitend wird erwähnt, dass auch heute noch die symptomatische, medikamentöse Behandlung der Epilepsie im Vordergrund steht und nur ein kleiner Teil der Epileptiker vorerst einer kausalen (z.B. neurochirurgischen) Behandlung zugeführt werden kann.

Neben den Oxazolidinen und Succinimiden sind es die Hydantoinpräparate, die in der modernen medikamentösen Behandlung der Epilepsie im Vordergrund stehen. Es wird aber auch erwähnt, dass auf die altbekannten Mittel wie Brom, Barbitursäuren, Borax u.a. auch heute noch nicht in der Epilepsiebehandlung verzichtet werden kann, zumal die Hydantoinbehandlung in Kombination mit den althergebrachten Medikamenten von vielen Autoren als erfolgreich bezeichnet wird.

In dem folgenden Abschnitt wird die Chemie der Hydantoine beschrieben und auf den Wirkungsunterschied zwischen Hydantoinen und Barbitursäuren eingegangen, sowie der noch nicht völlig geklärte Wirkungsmechanismus erwähnt.

STÄHLI, BOLLER, ROMMELSBACHER, F.A. KEHRER, Virginia JACKSON, A.T. ROSS berichten, dass als Ergebnis ihrer vergleichenden Untersuchungen bei der Anwendung von Barbitursäuren und Hydantoinen bei der Epilepsie eine wesentliche Besserung des psychischen Zustandes und des Arbeitsvermögens der Kranken während der Hydantoinmedikation zu verzeichnen war. Alle Autoren weisen auf die verhängnisvollen Beziehungen, die z.B. zwischen der hypnotisch-sedativen Wirkung der Barbiturate und der Wesensveränderung der Epileptiker besteht. Besonders weist Stauder darauf hin, dass die Luminalbehandlung die Entwicklung epileptischer Charakterzüge und der epileptischen Demenz geradezu fördert, während Hydantoin den Patienten nicht schläfrig und benommen macht und mehr Neigung zeigt, Beweglichkeit und Wachheit zu erzeugen.
Kihn bezeichnet es als ärztlichen Kunstfehler, Luminal in höherer Dosierung ohne weitere Zusätze als Dauermedikation beim Epileptiker anzuwenden.

Tierversuche beweisen, dass die Wirkung der Hydantoine in einem ausgesprochenen hemmenden Einfluss auf die corticomotorischen Zonen der Hirnrinde, bei gleichzeitig mässigem narkotischen Effekt besteht.

In dem darauf folgenden Kapitel wird auf die Intoxikationserscheinungen hingewiesen, die bei allen Autoren einen besonders breiten Raum einnehmen. Es werden Haut- und Schleimhautaffektionen erwähnt, die das Bild eines morbilliformen, urticariellen oder scarlatiniformen Ex- oder Enanthems bieten, oft mit teilweise hohem Fieber und Juckreiz

verbunden. Das Auftreten allergischer Reaktionen, wobei ZIEHEN zwei Arten von Diphenylhydantoin-Allergie unterscheidet, (Hautallergie = Exanthem, Neuroallergie = Schwindel, Ataxie, Tremor, Kopfweh, Erbrechen), wird von einigen Autoren bei Überdosierung und Kontrolle des Blutbildes als besonders erfolgreiches Kriterium bezeichnet.

Als weitere Intoxikationserscheinungen werden Störungen im Gastro-Intestinal-System sowie Gingivitiden, Zahnfleisch-Hypertrophien und Hyperplasien, skorbut ähnlichen Charakters erwähnt. Als besonders gefährliche Komplikation bei der Hydantoinmedikation werden aplastische Anämien genannt. Nach einer kurzen Erwähnung über das Schicksal der Hydantoine im Organismus, das noch nicht recht geklärt ist, wird auf die Indikation, Kontraindikation und Dosierung eingegangen. Nicht alle Epilepsieformen sprechen gleichermassen auf eine Hydantoinmedikation an.

Kontraindiziert ist die Hydantointherapie bei Kranken, bei denen das weisse Blutbild, besonders die Granulozyten eine Tendenz zur Abnahme zeigen. Ferner bei Kranken mit früherer Leberschädigung, Hypertonie, Herz- oder Nierenkrankheiten und schlechtem Allgemeinzustand. Verdächtige Symptome, wie auffallende Blässe, Angina, Blutungsneigung (verlängerte oder vorzeitige Menstruationsblutungen) zwingen zum sofortigen Absetzen der Hydantoine.

Bei der Vielgestalt der Krankheit kann ein allgemein gültiges einheitliches Dosierungsschema nicht aufgestellt werden. Viele Autoren fordern daher, die Einstellung der Epilepsiekranken auf Hydantoin in einer Klinik.

In dem folgenden Abschnitt werden aus der umfangreichen Literatur besonders aufschlussreiche Behandlungsergebnisse genannt, wobei zunächst Behandlungsergebnisse mit Diphenylhydantoin und zweitens mit 3-Methyl-5,5-phenyl-aethylhydantoin erwähnt werden.

Anschliessend erfolgt eine kurze Erwähnung der Hydantoinmedikation bei anderen Erkrankungen, wobei u.a. der von D. JANZ u. F. BAHNER beobachtete gewichtsvermindernde Effekt einiger Hydantoine genannt wird.

Abschliessend folgt eine Aufstellung der heute wichtigsten Hydantoinpräparate.

Literaturverzeichnis

Aird, R.B.: Calif.Med. 68 (1948), S. 141. Arnold, A. u. Ulrich, L.: Dtsch.Med.Wschr. (1951), 146-1948. Bailey, A. A., a. Worden, R.E.: Proc. Staff meet. Mayo Clin. 24 (1949), Seite 483. - Belison, L., Dis. Nerv. Syst. 9 (1948), S. 252. Blair, D.: Post Grad.Med.J., (1939), 15, S. 344 - Blair, D.: J. ment. Sci., 68 (194o), S. 888. - Blair, D.: Brit.med.J. 4517, 171 (1947). - Bloom, K., Lynch, J.P., a. Bruck, H.: J. Amer.Med.Ass. 138 (1948), S. 4o8. - Boller, A.: Schweiz.Med. Wsch.73 (1943), S. 699. - Chen, G. u. Ensor, Ch.R.: Arch.of Neurol.63,56 (195o). - Cohen, Showstack u. Meyerson.: J.amer. med. (194o) Assoc. 114 (194o) 48o, C.B. 194o: 232. - Davidson, S. u. Sutherland, J.D.: Brit. Med. J. Nr. 41o9, 72o - 721 (1939).- Dreyer, R.: Med.Wschr. 33/34, S. 1215-1218, (1954). - Elste, E.R.: Münchener Med. Wschr. 32, (1955), S. 1o3o.- England, N.J., a. Mc Eachern, D.: Canad.Med.Ass. J.6o (1949), S. 173.- Fettermann, J. L.: J. aeric.med.Assoc.114, 396-4oo (194o). - Fischer u.Staub: Helv.physiol.acta 3, 135 (1949).- Frank, Ch., W., a. Holland, J.F. J.Amer.Med.Ass.138 (1948), S. 1148.- Frost, I.: J.ment.Sci., 85, 976, (1939). - Gaustad, V.: Acta med.scand. 127 (1947), S. 225. - Giachetti, A.: Arch.di Sci.Biol.33, 357, (1949). - Gibbs, F.A.: Ann.int.Med.27, 548-554 (1947). - Gibbs, F.A. u. Everett, G.M. Richards, R.K.: Dis.nerv.Syst.1o, 47-49 (1949).- Goodmann, L.S.: Arch.internat. Pharmacodyn.78, 144-162 (1949. - Hallen, O.: Mch.Wschr.34, S. 913, 35, S. 963 (1933).- Hoff, Hans und Hoff, Herma: Mschr.Psychiatr.114, 1o5 - 118 (1947.- Horany-Hechtst,B.: Mschr.Psychiatr.1o4, 179 - 189 (1941),- Hunter, H.: Dis.Nerv.Syst.9 (1948), S. 2o3.- Jves, E.R.: Mess.Assoc.147, 1332 - 1335, (1951). - Janz, F. Bahner: Med.Klinik 25, VI (1954).- Janz, D.: Nervenarzt 21, 113 - 119 (195o).- Janz, D.: Der Landarzt 8, 271 - 274 (196o). - Kehrer, F.A.: Med. Klinik (1949),1211.-

Kihn, B.: Med. Klinik (1956), S. 949 - 945.- Kimball, O.P.: J. amer.med.Assoc. 112, 1244-1245 (1939). - Kimball u. Horan: Ann.int.Med.13, 787 - 793 (1939). - Klopp, H.W.:Med.Wsschr.5, 779 - 782 (1951). Klopp, H.W.: Der Nervenarzt (1954), S.245 -248.- Kozol, H.L.: Arch. of Neurol. 63, 235 - 248 (1951).- Lennox, W.G.: J.Amer.med.Ass., 12o (1942), S. 449.- Lennox, W.G.: J. Labour a.clin.Med.26 (194o), S. 232 - 241.- Lennox, W.G.: Nerv.Child.6, (1947), S.38-48. Littlejohn, W.S., Little, S.C. u. Mc Lallen, CD.: Dis.nerv.Syst.12, (1952), S. 269-273.- Loscalzo, A.E.: J. Amer.Med.Ass. 135 (1947), S. 496.- Malan, J.M., a. Harrison, F. F.: S.afr.med.J. 23 (1949), S. 516, - Merritt, H. u. Putnam, J.:J.amer.Med.Assoc.111, (1938), S. 1o68.- Merritt, H. u. Putnam, J.: Verh.III. internat.neurol.Kongr.699 (1939).- Polstorff: Neue med.Welt (195o), S.1631-1634.- Puller, H.- Strecker: Medical Press (1949), S. 17o.- Rommelsbacher, V.: Ärztl.Wschr. (195o), S. 97 - 1oo.- Rommelsbacher, V.: Arch.f. Psychiatr.u.U.Neurol. (195o), S. 185, 291, - Ross, A.T. u. Jackson, V.: Ann.int.Med. 14 (194o), S. 77o-. Ruskin, D.B.: Amer.J.Psychiatr.1o7, (195o), S. 415 - 421.- Ruskin, D.B.: J. Amer.Med.Ass.137 (1948), S. 1o31. - Ruskin, D.B.: Arch. Neurol.Psychiatr. (am) 6o (1948), S. 484.- Plattner, P.: Mschr. Psych.Neur.118 (1949, S. 192.- Savoy, G.C.: Rev.med.Suisse rom.46 (1946), S. 2o6.- Savoy, G.C.: Rev.D'OToletc, 19, (1947), S. 7-15.- Solms, W. u. Wallentin, G.: Wien.klin.Wschr.62 (195o): S.588.- Schäffer: Paris med. (194o) I, S. 293 - 298.- Solms, W. u. Wallentin, G.: Wien.Klin.Wschr.(1947, S. 618-62o,- Staehli, R.: Schweiz.med.Wschr.I (1942), S. 1oo-1o2.-
Stauder, K.H.: "Konstitution und Wesensänderung der Epileptiker" Georg Thieme-Verlag, Leipzig 1938.- Subirina, A. u. Oller-Aurelle, L. Rev.neurol.11, S. 142-144.- Swinyard, E.A., Toman, J.E.P. Jolly, J.M. u. Henrie, M.: J.of Pharmakol.1oo (195o), S. 151.- Weinland, W.L. u. Weinland, G. u. Windrich, M.: Nervenarzt 2o(1949), S. 421-422.- Weller, R.W., a. Metcalfe, J.: New Engl.J.Med.241 (1949), S.17, - Wild, H. u. Heine, G.: Dtsch.Med.Wschr.(1949),

Nr.51-52,- Williams, D.: Lancet (1939) 2, S. 678.- Zanello,D.: Riforma med. 1941, S. 1062-1070.- Ziehen, V.: Münch.Med.Wschr. (1950), S. 1015 und 1097.- Ziehen, V.: Münch.Med.Wschr.(1955), S. 243.- Ziskind, E.: Diskuss.bei Aird (s.d.).-

Lebenslauf.

Geboren am 15.Januar 1921 in Beuthen O/S, als zweiter Sohn des Hotelangestellten Paul Raschke und seiner Ehefrau Johanna, geborene Jany.
Von 1927 bis 1935 Volksschule.
Ostern 1935 bis Juli 1941 Gymnasium.
Oktober 1941 bis Juli 1942 Wehrdienst.
Von August 1943 bis April 1944 Teilnahme an einem Sonderlehrgang für Kriegsteilnehmer zur Vorbereitung auf die Reifeprüfung.
Reifeprüfung am 12.April 1944 bestanden.
Beginn des Medizinstudiums im Sommer-Semester 1944 an der Universität Breslau.
Fortsetzung des Studiums im Winter-Semester 1945/46 an der Universität Erlangen.
Physikum im September 1948 bestanden.
Exmatrikulation nach dem Sommer-Semester 1951.
1956 Meldung zum Staatsexamen.
Staatsexamen bestanden am 5. Oktober 1956 an der Universität Erlangen.
Bestallung als Arzt mit Geltung vom 5. Oktober 1956 ab erteilt.
Vollapprobation mit Geltung vom 24. März 1959 ab erhalten.
Geheiratet am 31. Dezember 1959.
Seit Januar 1961 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Farbenfabriken Bayer Leverkusen.

Erlangen, Dezember 1965

Dietrich Raschke.

Offset-Fotodruck
- W. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -

Offset - Fotodruck
- W. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -